



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мирјана Дејановић

**НЕУРОФИЗИОЛОШКА И НЕУРОПСИХОЛОШКА  
ПРОЦЕНА КОГНИТИВНОГ СТАТУСА БОЛЕСНИКА  
НАКОН ИСХЕМИЧНОГ МОЖДАНОГ УДАРА**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2015. година

# Садржај

1. Увод.....	4
2. Преглед литературе.....	6
2.1. Физиолошке основе когнитивних процеса.....	6
2.1.1. Системи когнитивног функционисања.....	6
2.1.2. Виша нервна делатност и когнитивни потенцијали.....	7
2.1.3. Егzekутивне функције.....	9
2.2. Когнитивни поремећаји цереброваскуларног порекла.....	15
2.2.1. Концепт васкуларног когнитивног оштећења.....	20
2.2.1.1. Историјски развој.....	21
2.2.1.2. Васкуларно когнитивно оштећење.....	23
2.2.1.3. Васкуларно когнитивно оштећење - без деменције.....	24
2.2.1.4. Васкуларна деменција.....	26
2.2.2. Епидемиологија когнитивних оштећења након можданог удара.....	33
2.2.3. Фактори ризика за настанак васкуларног когнитивног оштећења.....	34
2.2.4. Значај локализације лезије на васкуларно когнитивно оштећење.....	37
2.2.5. Дијагностичке могућности за васкуларно когнитивно оштећење.....	39
2.2.5.1. Неуророрадиолошки параметри.....	39
2.2.5.2. Класична електроенцефалографија EEG.....	39
2.2.5.3. Квантификована EEG.....	40
2.2.5.4. Когнитивни евоцирани потенцијали.....	40
2.3. Когнитивни евоцирани потенцијали КЕП.....	40
2.3.1. Физиолошка основа евоцираних потенцијала.....	41
2.3.2. Егзогени евоцирани потенцијали.....	42
2.3.3. Ендогени евоцирани потенцијали.....	42
2.3.4. Компоненте когнитивно евоцираних потенцијала.....	43
2.3.4.1. Н2 компонента.....	43
2.3.4.2. Н1 компонента.....	44
2.3.4.3. Негативна разлика (Negative difference wave -Nd талас).....	44
2.3.4.4. Компонента Н4.....	45
2.3.4.5. Компонента П4.....	45
2.3.4.6. CNV - Contingent Negative Variation.....	45
2.3.4.7. ВР Bereitschaftspotential - потенцијал спремности.....	46
2.3.4.8. Компонента П3 (П300).....	46
2.3.5. Регистрација П300 КЕП.....	47
2.3.5.1. П300- W конфигурација.....	49
2.3.6. П300 и други неурофизиолошки параметри.....	49
2.3.7. Физиолошке основе генерисања аудитивних П300 когнитивних потенцијала.....	50
2.3.8. Утицај фактора на карактеристике П300.....	52
2.3.8.1. Експериментални фактори.....	52
2.3.8.2. “Субјективни” фактори.....	53
2.3.9. П300 КЕП-клинички значај.....	54
3. Циљеви и хипотезе истраживања.....	59
4. Методологија истраживања.....	60
4.1. Неурофизиолошка и неуропсихолошка обрада.....	61
4.1.1. Регистрација когнитивно евоцираних потенцијала.....	61
4.1.2. Реакционо време.....	62
4.1.3. Неуропсихолошка процена когнитивног статуса.....	62
4.1.4. Процена афективног статуса.....	64
4.1.5. Процена неуролошког статуса.....	64
4.1.6. Процена функционалног статуса.....	65

4.1.7.Процена квалитета живота.....	65
4.2.Протокол истраживања.....	65
4.3.Методе статистичке обраде података.....	66
5.Резултати.....	68
5.1.Социодемографске карактеристике узорка.....	68
5.2.Васкуларни фактори ризика.....	69
5.3.Когнитивни статус-неурофизиолошка процена.....	70
5.3.1.Регистрација П300 потенцијала.....	70
5.3.2.Реакционо време.....	83
5.4.Когнитивни статус-неуропсихолошка процена.....	86
5.4.1.Мала скала за процену менталног статуса.....	86
5.4.2.Тест праћења трага форме А и В (ТМТ А и В).....	88
5.4.3.Ревидирана Векслерова скала за испитивање памћења (индекс пажње и концентрације, суптестови ментална контрола, бројеви и визуелни распон).....	88
5.5.Резултати испитивања повезаности неуропсихолошких и неурофизиолошких показатеља когнитивног статуса.....	90
5.6.Афективни статус.....	94
5.6.1.Бекова скала депресивности (BDI).....	94
5.6.2.Спиелбергеров тест анксиозности 1 и 2 (STAI-S STAI-T).....	97
5.7.Резултати испитивања повезаности афективног и когнитивног статуса.....	100
5.8.Неуролошки статус.....	108
5.9.Функционални статус.....	112
5.10.Квалитет живота.....	115
6.Дискусија.....	117
6.1.Неурофизиолошка евалуација когнитивних функција здравих испитаника применом П3 компоненте КЕП.....	119
6.2.Неурофизиолошка евалуација когнитивних функција након ИМУ применом П3 компоненте КЕП.....	122
6.3.П300 и други неурофизиолошки параметри.....	126
6.4.Значај локализације лезије.....	128
6.5.Фактори ризика.....	130
6.5.1.Пол.....	130
6.5.2.Старосна доб.....	131
6.5.3.Ниво едукације.....	132
6.5.4.Неми инфаркти.....	133
6.5.5.Фактори ризика за цереброваскуларне болести.....	134
6.6.Повезаност когнитивних дисфункција и депресије.....	136
6.7.Лонгитудинални ток депресије и когнитивних оштећења.....	137
6.8.Повезаност когнитивних оштећења са неуролошким и функционалним статусом.....	138
6.9.Значај примене П300 потенцијала.....	140
7.Закључци.....	143
7.1.Завршни коментар.....	145
8.Literatura.....	148
ПРИЛОЗИ.....	175

# 1. Увод

Цереброваскуларне болести и њихова акутна манифестација у виду можданог удара одувек су привлачили пажњу медицинске науке и праксе, обзиром на велику учесталост, висок степен морталитета и тешких компликација, јер болесници који преживе најчешће се дуготрајно суочавају са ограничењима у моторном, когнитивном и афективном функционисању. Данас, још увек, у питању је болест која представља велики медицински и социо-економски проблем. Мождани удар је други водећи узрок смрти у свету, први је узрок значајне онеспособљености и други узрок смештаја пацијената у установе за стара и изнемогла лица.

Као последица цереброваскуларних болести, првенствено можданог удара, често наступају драстичне промене у свакодневном животу оболелих особа, а које се значајно испољавају и на плану њиховог когнитивног функционисања. Међу најчешћим компликацијама односно секвелама можданог удара јесу управо разни видови когнитивних, емоционалних и бихејвиоралних поремећаја. Ови поремећаји веома су значајни за крајњи опоравак и најуже су повезани са квалитетом живота након можданог удара. Због тога, важна је и сама идентификација и праћење пацијената са највећим ризиком за развој сигнификантне психопатологије након можданог удара. Од посебног значаја је дијагностиковање когнитивних поремећаја након можданог удара, који се, међутим, често превиде, а њихов ефекат на исход можданог удара занемари.

Рана дијагностика когнитивног оштећења након исхемичног можданог удара омогућава благовремено увођење потребног фармакотерапијског третмана и неуропсихолошку рехабилитацију. За разлику од многих других когнитивних поремећаја, когнитивна оштећења након исхемичног можданог удара се потенцијално могу превенирати или се ток когнитивног пада може побољшати. Стога је њихово рано препознавање и фармакотерапијско збрињавање од огромног значаја, како за самог пацијента, тако и за ширу друштвену заједницу. Међутим, дијагностика когнитивних оштећења након можданог удара, иако се ради о честој и важној компликацији можданог удара, често се превиди, тако да и њен утицај на исход можданог удара остаје занемарен. У току рехабилитационог третмана након можданог удара, акценат се углавном ставља на опоравак моторичких функција и активности дневног живота. Често се заборавља да оштећене когнитивне функције могу озбиљно да компромитују успешно спровођење рехабилитације. Обзиром да литературни подаци говоре о бољем исходу рехабилитације уколико се на време уоче когнитивни поремећаји указује се потреба за њиховим праћењем и објективним сагледавањем коришћењем допунских метода евоцираних потенцијала, ЕЕГ, реакционог времена, батерија психолошких тестова.

Велика већина различитих метода које се данас користе у испитивању ЦНС -а не даје релевантне податке о когнитивном функционисању. Процена когнитивних поремећеја у клиничкој пракси је готово искључиво заснована на анализи клиничких испољавања (клиничка процена). Велики значај у дијагностиковању и квантитативном и квалитативном процењивању когнитивних поремећаја, дају неуропсихолошка тестирања. Али велико ограничење ове методе је суштинска зависност њених резултата од адекватне сарадње испитаника, а тестови су често сложени, дуготрајни и исцрпљујући.

Из ових разлога посебан интерес је побудило сазнање да поједине неурофизиолошке методе могу да послуже као параметри који одражавају степен функционалног интегритета система и структура ЦНС које су укључене у процес више, когнитивне обраде информација. У последње време когнитивно евоцирани потенцијали (потенцијали повезани са догађајем) уводе се у испитивању когнитивних процеса код здравих особа али и у клиничкој пракси. Термин евоцирани односи се на електричну или магнетну активност која је неизоставно временски повезана са стимулусом, што је разликује од спонтане активности. Когнитивно изазвани потенцијали као једна објективна неурофизиолошка метода могу дати свој допринос у раној дијагностици когнитивних оштећења. Као репродуктивни електрофизиолошки одговори представљају активност мозга повезане са разним когнитивним процесима као што су селективна пажња, меморија, или доношење одлука (Friedman, 2000; Braverman, 2003; Patel, 2005).

## 2. Преглед литературе

### 2.1. Физиолошке основе когнитивних процеса

#### 2.1.1. Системи когнитивног функционисања

Механизми одвијања когнитивних процеса и улога потенцијала других латенци као корелата процеса когниције још увек нису у потпуности познати и извесна неслагања су и даље присутна. Досадашња сазнања могу дати само делимично објашњење пошто још нису познати сви сложени механизми формирања мишљења и других виших можданих функција. Извесно је да је кључни процес когнитивна контрола која има улогу да супримира и премости компетитивне процесе пажње и бихејвиоралне одговоре (Casey и сар., 2001). Ради се заправо о систему за управљање и вођење одређених акција или, како је другачије дефинисано, за замену рефлексних и устаљених образаца понашања прикладнијим реакцијама за сваку дату ситуацију (Miller и Cohen, 2001; Shallice, 1988). Casey и сарадници (2002) разматрали су процес когнитивне контроле коју повезују пре свега са префронталним кортексом и базалним ганглијама. Улога префронталне коре у бихејвиоралним процесима, односно у контроли понашања уочена је одавно. Alexander, Strick и DeLong су 1986. године описали пет неуронских кругова чија је улога повезивање фронталног кортекса са базалним једрима. Аутори су претпоставили да је њихова улога да олакшају кортикално посредовано понашање инхибишући неподударне, односно конфликтне обрасце. Према овој теорији, улога базалних једара није отпочињање покрета или поступака, односно одређених образаца понашања, већ је то функција кортекса. Базална једра тада делују инхибишући супротстављене акције и омогућавајући несметано одвијање одређеног поступка, односно покрета.

На основу досадашњих сазнања могли би издвојити два главна система у когнитивном функционисању: први систем чини осовина базалне ганглије-префронтална асоцијативна кора. Задатак овог систем био би увежбавање вештина, планирање и припремање акција, доношење одлука, контролу извођења акција. Други систем био би осовина хипокампадна формација-темпоропаријетална асоцијативна кора. Он би био задужен за интеграцију унутрашњих и спољашњих перцептивних информација, њихово меморисање као и поређење са већ од раније меморисаним подацима, њихова емоционална квалификација и на крају доношење става о тим информацијама. Постоје могућности интеракције ова два система и у појединим околностима, нпр. током учења оба система се активирају паралелно (Packard и McGaugh, 1996). Уколико међутим оба система могу да омогуће извршавање задатка, хипокампадни систем се рапидно активира и иницијално контролише понашање субјекта. Након одређеног времена које зависи од више фактора, систем базалних ганглија коме треба више времена за усвајање одговора путем сукцесивних реакција на драж, преузима контролу понашања. Тај ефекат „пребацивања“ са једног на други меморијски систем интересантан је код болника са Паркинсоновом болешћу где се главни патолошки процес одвија у другом систему, док су компоненте првог система релативно поштеђене, било је потребно већи број понављања да би извршили задатак заснован на класификацији вероватноће. Неуроимицинг студије проведене коришћењем fMRI, дају потврду хипотезе о конкуренцији два система у когнитивном функционисању. Током учења је забележено повећање активације у *nc. caudatus-*

и уз паралелно смањење активације у медијалном темпоралном режњу. На почетку учења међутим, испитаници су користили медијалне структуре темпоралног режња (Poldrack и сар., 1999; Poldrack и сар., 2001). Неуронске везе између ова два меморијска система нису јасно дефинисане. Једна могућност је да се комуникација обавља путем раније поменутих пројекција до фронталног кортекса, а одатле до медијалних делова темпоралног режња. Далеко мање директне пројекције повезују базална и таламичка једра са регијом у доњем темпоралном режњу и одатле иду до медијалног темпоралног режња (Middleton и Strick, 1996). Коначно, експерименти спроведени на животињама указују и на улогу базолатералних делова амигдала у меморији, како каудатног, тако и темпоралног система. Инфузије амфетамина у ову регију након извршеног задатка модулирају одговор у оба система (Packard и Cahill, 2001; Packard и Teather, 1998), а изгледа да је модулаторна улога амигдала бар делимично повезана са активацијом различитих хормона стреса и последичном емоционалном активацијом, чије би одсуство или претерана активација довела до фаворизовања једног од њих.

### ***2.1.2. Виша нервна делатност и когнитивни потенцијали***

Тзв. више мождане функције доприносе нашој способости расуђивања, планирања, решавања проблема, постизања успеха и адекватног понашања у специфичним ситуацијама. Оне укључују апстракцију, планирање и покретање активности, праћење и обликовање понашања како би се обезбедила прилагодљива акција са инхибицијом маладаптивног понашања (Burgess 1997). Оне сарадњом више подручја мозга одређују редослед активности и усклађују моторне и сензоричке функције.

Под когнитивним или спознајним функцијама (*Cognitio* – лат.спознаја) подразумевају се више мождане функције: перцепција и препознавање значајних стимулуса, обрада и задржавање информације, селективна пажња, обрада говора... У стварању ендогених потенцијала највећи значај има селективна пажња, односно усмеравање будности и вољне активности да би се процес обраде информације успешно завршио. Као предуслов за организацију селективне пажње неопходна је веза субкортикалних формација (нуклеус каудатус, амигдала, лимбички алокортекс и других) са неокортексом. Оштећења фронталног режња смањују могућност селективне пажње и одржавање пажње.

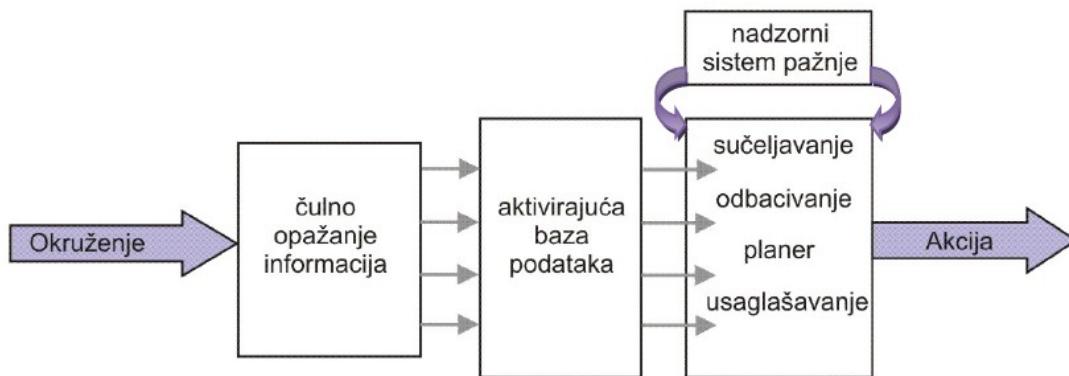
Селективна пажња се јавља при процесирању информација у ситуацијама када је потребно да се од бројних порука одабере једна која се даље процесира, док се остале занемарују. Значи, овај механизам селективне пажње омогућава олакшавање процесирања значајних порука, а истовремено онемогућава процесирање неважних или ирелевантних информација. Почетна истраживања, указивала су на то да се селекција информација одвија већ у раним фазама когнитивне обраде. Са појавом новог стимулуса, различитог интензитета или квалитета, долази до преласка или скретања пажње на те нове стимулусе са другим (новим) енергетским нивоима како би се, затим, они когнитивно обрадили. На тај начин, пажња омогућава процесирање различитих стимулуса односно информација и усмеравање на онај који је од значаја за организам. Могли бисмо рећи да ова значајна функција пажње представља једну врсту усмеривача система за процесирање информација, која увек усмерава њихову активност према оним сигнаlima који су од неког значаја за нас. Према томе, пажња усмерава системе за процесирање информација почев од процесора за декодирање до

централног процесора, и то тако да укључује и искључује одређене процесоре већ према потреби и њиховом значају за тренутну обраду информација, све до коначног доношења одлуке, која се одвија у централном процесору. Дакле, постоји један независан систем пажње чија је улога да усмерава целокупну активност на оне дражи које су од биолошког или неког другог значаја. За обезбеђивање селективних форми пажње неопходно је учешће виших можданих формација, неспецифичних једара таламуса – лимбичке коре и фронталних режњева. У тим формацијама, нарочито у хипокампусу, значајно место заузимају неурони који као да врше поређење старих и нових дражи и обезбеђују реакцију на нове сигнале са гашењем реакција на старе свакодневне дражи. Због тога се формације хипокампуса сматрају за један од саставних делова оног инхибиторног или филтрирајућег апарата који је неопходан за селективне реакције на специфичне дражи, што улази у систем урођених оријентационих рефлекса, чиме се ствара могућност да организам остварује строго селективне форме понашања. Поједини електрични феномени који се региструју са површине мозга, односно скалпа могу се повезати са процесима пажње, одлука и језика. Највећи значај у овом домену припада свакако когнитивно евоцираним потенцијалима који налазе широку примену у истраживању когнитивних функција (Gironell, 2005). П300 латенца открива процену стимулације током когнитивне активности, и у корелацији је са нивоом обраде информација. Његова амплитуда указује степен мобилизације можданих капацитета током обраде информација у мозгу, а такође означава и ексцитабилност мозга (Liu, 2011). Поједине студије показују да П300 латенца одражава, у извесној мери и друге аспекте функционалног статуса мозга, укључујући и сензацију, пажњу, меморију, кодирање информација, когнитивну интеграцију и друге активности (Park, 2010).

Посматрање П300-400 показало је да њихове амплитуде, односно њихова уочљивост као графичког елемента који их представља у запису, веома зависе од интензитета пажње, од интензитета вољног напора. Они означавају интермедијерне, прикривене кораке обраде информација. Електрични догађај мозга је под утицајем перцептуалних захтева, док је реакционо време под утицајем перцептуалних и моторних захтева па би заједничка мера могла дати прецизније податке о интеракцији догађаја (Brandeis, 1986, Gutchess, 2007). Латенца П300 разматра се као индекс времена неопходног за процену и категоризацију стимулуса и релативно је независан од процеса који утичу на селекцију и давање одговора. Ипак поједини аутори сматрају да је ова латенца је у корелацији са временом реакције (Rugg, 2007).

Велики значај у изазивању П300 потенцијала има експериментални задатак “oddball” који подразумева појаву нових другачијих стимулуса. Приликом покретања садржине планирања, компоненте контроле узајамне инхибиције компетитивних радњи врше селекцију одговарајућег одговора. Надређени/надзорни систем пажње разматра да дејствује и у нерутинским ситуацијама, када радња може бити промењена због новог сусрета или процеса доношења одлуке (Gazzaniga, 2000; shema 1).





**Shema 1. Nadzorni sistem pažnje (Supervisory attentional / contention scheduling model) (preuzeto iz Norman, D.A. & Shallice, T. (1980) *Attention to action: Willed and automatic control of behaviour*. Reprinted in the excellent M. Gazzaniga (ed) (2000) *Cognitive Neuroscience: A Reader*. Blackwell.)**

Контингентна негативна варијација (CNV) је "талас ишчекивања", а префронтална активација је запажена и при проучавању контингент негативне варијације, па би ове чињенице указивале на значај префронталних режњева - 1/3 целе масе мозга - за формирање вољне пажње, вољне и свесне намере.

Потенцијал спремности је електрофизиолошки корелат вољне намере да се начини вољни покрет, покрет под контролом наше воље. Испитаник слободно бира када ће покренути свој прст. Мождана активност се непрекидно региструје и шаље у компјутерску меморију. Када вољни покрет произведе мишићни потенцијал који региструје ЕМГ, овај мишићни потенцијал покрене компјутерску анализу записаних потенцијала уназад, обрађују се електрични потенцијали који су забележени пре вољног покрета. И ова анализа је открила негативни потенцијал који постепено расте како се приближава тренутак започињања покрета, а почетак тог потенцијала је око две секунде пре него што је вољни покрет прста почео.

### **2.1.3. Егзекутивне функције**

Као филогенетски најмлађе функције генерисане из филогенетски најмлађих структура, издвајају се егзекутивне (извршне) функције. Егзекутивни систем (ЕС) у неуропсихологији има значење функција вишег реда или надређених над базичним неуропсихолошким функцијама, као што су пажња, перцепција, памћење, мишљење и говор. Поремећаји у извршним функцијама су један од најчешћих когнитивних дефицита и могу се видети у многим болестима мозга. Сматрају се веома осетљивим приликом оштећења можданих структура васкуларним, трауматским, инфламаторним и другим етиолошким факторима. Ако услед ИМУ дође до оштећења појединих кортикалних подручја или прекида асоцијативних веза оне прве страдају, манифестујући се као привремени или трајни поремећаји различитог интензитета у подручју егзекутивних функција. Тада долази до несклада свих високо диференцираних функција: способности расуђивања, планирања, решавања проблема, планирања и покретања активности, праћења и обликовања понашања (Burgess, 1997).

Термин егзекутивне функције (ЕФ) представља релативно новији општи концепт који се односи на когнитивну организацију и структуру механизма везаних за префронталне

области мозга, односно, који се користи за означавање скупа оних способности на којима се заснива понашање умерено ка циљу. Неке од њих, пре свега радна меморија, инхибиција и временско кодирање сматрају се базичним у смислу да представљају срж и других, комплекснијих облика егзекутивних способности, а њихове специфичности потврђују се и кроз савремене неуроимидинг студије. Емпиријска база података о временском следу у пролонгираном развоју ЕФ све је потпунија, а савремене неуропсихолошке теорије све више усмеравају на посебност њихове улоге не само у развоју когниције, већ и психичком сазревању уопште.

Егзекутивни систем је традиционално прилично комплексан и није сасвим очигледно шта егзекутивно оштећен пацијент није способен да уради. Оваква непредвидљивост одговора је већином испољена због саме природе егзекутивних функција. Домен егзекутивне процесције је везан за динамику у склопу система координације когнитивних ресурса и зато њихов ефекат може бити посматран мерењем других когнитивних процеса.

Егзекутивно оштећење може имати специфичне ефекте на меморију. Баддлу-јев оригинални и исправљени модел радне меморије поставља ЕС као централну компоненту за координацију меморијских ресурса (Baddeley, 2000). Претходно Parkin (1999) доказује егзекутивну умешаност у функцију дугорочне меморије. Проучавањем пацијената са оштећењем меморијских функција фронталног типа Burgess и Shallice (1996) доводе у везу такво оштећење меморије са прекидом процесције супервизије централне егзекутивности, које спречава пацијента на адекватну самокорекцију, укључујући и унутрашњи приступ траговима присећања. Ови аутори закључују да поремећај није у стадијуму меморијског враћања, већ у стадијуму меморијског енкодирања (бележења, шифровања). Опште је прихваћено да су основне ЕФ (на којима се заснивају све остале) радна меморија, временско кодирање и инхибиција. Радна меморија важна је у призивању ускладиштених података. Концепт радне меморије прати:ограничен капацитет и ограничено трајање. За интегритет радне меморије која представља језгро еф задужена је префронтална ареа. Радна меморија се дефинише као систем за привремено складиштење и манипулацију информацијама потребних за извршавање комплексних задатака. Она подразумева процес „on-line“одржавања информација које се привремено обрађују. Састоји се из две компоненте краткотрајно складиштење и сетови егзекутивних процеса. То подразумева и употребу парцијалних знања подржаних селективном пажњом и специфичним вештинама (Smith, 1999).

5.Централни егзекутивни систем координира компонентама радне меморије и одговоран је за селекцију и активацију контролних процеса. У фронталне мнестичке дисфункције спадају: дисоцијација присећања и препознавања, поремећај семантичког енкодирања (бележења, кодирања) информација, поремећај радне меморије, поремећај асоцијативно условљеног учења, поремећај памћења временског редоследа, амнезија за извор информација, поремећај метамеморије и конфабулативност (Burgess, 1996; Parkin, 1999).

Након више студија које су се се бавиле овом проблематиком закључује се да ЕФ укључују различита подручја мозга, да неурофизиолошки тестови побуђују различите когнитивне процесе односно појам ЕФ није јединствен већ разделен (Miyake, 2000; Stuss, 2002; Stuss, 2000. Vandierendonck, 2000). Могуће да фронтални режањ учествује у великој мери, у односу на друга подручја мозга, у функцијама за које се сматра да су "егзекутивне". Али, без укључивања других кортикалних и субкортикалних подручја егзекутивно

функционисање било би доведено у питање. Организација фронталне коре, различита цитоархитектонска структура појединих зона, различит изглед путева, другачија физиолошка својства и пројекције из осталих делова коре мозга, дефинишу фронтални режањ значајним у регулацији когниције. Издвајају се појединачне функционалне јединице фронталног режња које међусобно кореспондирају, а неопходне су за ЕФ (схема 2):

Дорзолатерални кортекс ("coordinatio") Осим контроле погледа и вољних покрета овај део фронталног режња неопходан је и за радну меморију (46, 8А и Б, један део поља 10 по Brodmannu). Он чини други ниво егзекутивне интеракције са информацијама и укључен је у задацима који захтевају праћење и манипулисање са више врста информација из радне меморије, као што је случај код "odball" експерименталне ситуације за изазивање ПЗ потенцијала. Средњи дорзолатерални фронтални кортекс је, можемо рећи, специјализована регија за праћење, унутар радне меморије, акција које су дириговане од самог организма или од околине. Праћење у оквиру радне меморије подразумева обраћање пажње на стимулус који је тренутно у жижи интересовања али и обраћање пажње на све оне друге стимулусе за које је неопходно знати њихов тренутни статус ради доношења одлуке. Аксони из дорзолатералног круга одлазе у дорзолатерални каудатум, секундарни и терцијарни аксони повезују унутрашњи сегмент глобус палидуса и субстанцију нигру. Одавде везе иду у ДМ таламус а потом назад у дорзолатерални кортекс. Ова ареја је повезана са паријеталним и цингуларним кортексом (Бро 32) а прима и влакна из хипокампуса. Дорзолатерални круг је одговоран за активну селекцију, компарацију, процену стимулуса и доношење одлуке, радну меморију и планирање (Semnic, 2008; Cummings, 1993).

Вентромедијални орбитални префронтални регион ("motivato"), регулише мотивацију, емоционалност и усмеравање и има јак утицај на когнитивни систем (поља 10, 11, 12, 14 и 47 по Brodmannu). Неуронски круг чине вентромедијални каудатум, медијално-дорзомедијални глобус палидус, предњи вентрални таламус и ДМ таламус. Гигантске ћелије ДМ таламуса се пројектују у лимбичке структуре, мале ћелије су усмерене преобладајно у когнитивне ареје. Систем је одговоран за мотивацију и усмеравање, а његово оштећење се манифестује неконтролисаним понашањем (Semnic, 2008; Cummings, 1993). Вентромедијални префронтални кортекс са бројним везама са субкортикалним лимбичким структурама, пре свега са амигдалом, чини паралимбички кортекс обухватајући вероватно место за интеграцију афективне и когнитивне обраде (Lane, 1997; Lane, 1997a).

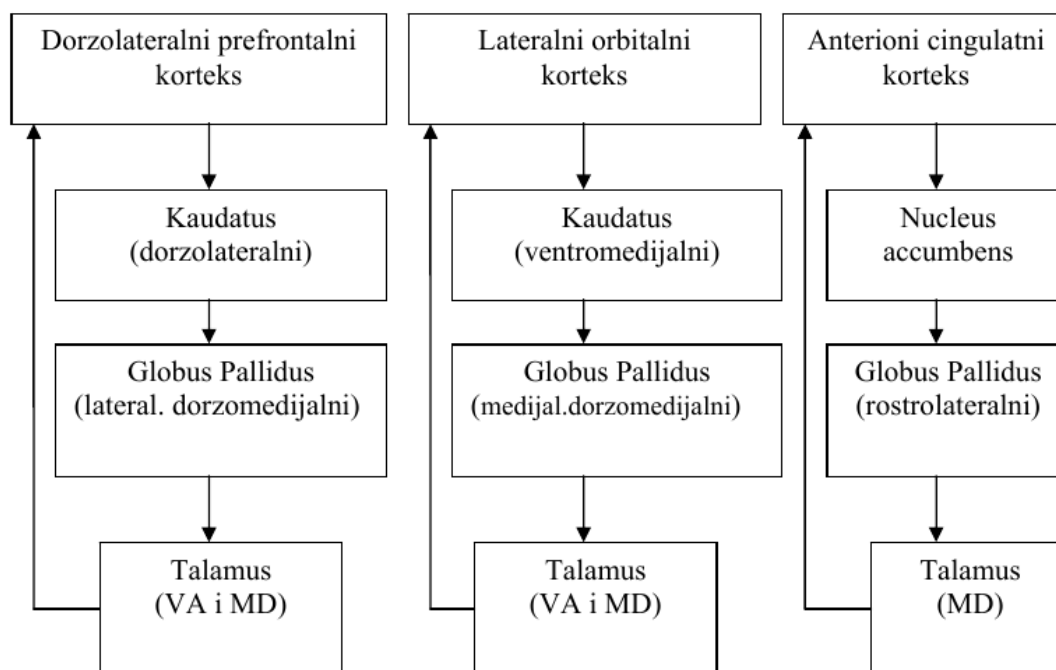
Антериорна цингуларна ареја ("attender" или "онај који је присутан") део је лимбичког система и одговорна је за функције пажње (Бро 24, 25, 32 у дорзомедијалном префронталном кортексу и неки делови Бро 11 и 12). Предњи цингуларни круг регулише започињање акције и интегрише емоције, док се средња цингуларна територија издваја као одговорна за когницију. Зона је директно повезана са следећим структурама: вентромедијални стриатум, нуклеус акумбенис, ростромедиални глобус палидус, вентрални палидум, рострокаудална супстанција нигра. Индиректне везе има са: вентралним стриатумом, ростралним полом глобус палидуса, медијалним делом супстанције нигре и вентралним палидумом. Већина влакана одлазе у магноцелуларну ареју ДМ таламуса и одавде полази пут који завршава у цингуларном кортексу (Semnic, 2008; Cummings, 1993).

Вентролатерални префронтални кортекс ("perceiver" или "онај који опажа") одговоран је

за самоперцепцију и перцепцију спољне средине. Овде спадају: Бро 47, 45, 4 (парцијално) и латерални сегменти орбитофронталног кортекса Бро 11 и 13. Он чини први ниво егзекутивне интеракције са информацијом која је држана у задњим кортикалним асоцијативним пољима (Petrides, 1996). Вентролатерални фронтални кортекс врши селекцију и компарирање информација које ће се призвати, или одлучује која информација ће се чувати у облику краткотрајне или дуготрајне меморије. Средњи вентролатерални фронтални кортекс је преко улазно-излазних влакана повезан са: визуелном асоцијативном кором у доњој темпоралној регији, са аудиторном асоцијативном кором у горњем темпоралном гирусу, као и са соматосензорном асоцијативном кором у ростралном доњем паријеталном лобулусу и у оперкуларној паријеталној регији, тако да прима визуелноспацијалне информације из тих регија.

Дугостојећа традиција унутар клиничке неуропсихологије била је да повеже "највише когнитивне функције" као што су: планирање, организација, доношење одлуке, решавање проблема и логичку анализу са највећим и веома енигматичним регионом мозга, фронталним режњем. Пре систематичних студија које су спровођене да расветле функције фронталног режња процеса "вишег нивоа", које су приписиване предњим регијама мозга, постојале су неуролошке студије које су имале мапу већине функција "нижег нивоа" из задњих можданих региона. Примена тестовног материјала и резултати истих пре показују сензитивност, али не и специфичност мерења. Обе регије мозга и фронтална и нефронтална су потребне за интактне ЕФ. Утисак је да ЕС континуирано кореспондира са мултиплим субпроцесима ЕФ које су међусобно повезане (радна меморија, инхибиција, селективна пажња) учествују у решавању проблема и сложених одлука (Tranel, 1990). Иако појам ЕФ није јединствено дефинисан, међу ауторима постоји сагласност у следећем: ЕФ представљају највиши ниво хумане рекогниције или "функције вишег реда", тешко их је операционализовати, мерити, квантификовати, везане су и испреплетане за основе личности, уско су везане за фронталне функције или још прецизније за префронталне мождане регионе. Дисегзекутивни синдром (ДЕС) се углавном везује са оштећење фронталног режња, али он може настати и као последица оштећења функционалне недовољности структура које су са њим повезане. Главне кортикалне везе са главом нуклеус каудатуса и дорзомедијалног једра таламуса долазе из префронталног кортекса. Ове структуре чине субкортикалну компоненту префронталне мреже. Код пацијената са лезијама главе *n.caudatus* и дорзомедијалног једра таламуса се јавља клинички дефицит идентичан синдрому фронталног режња. Фронтални синдром такође може настати и као последица мултифокалног оштећења беле мождане масе. Мултифокалне лезије, које појединачно нису довољно тешке да доведу до испада појединих неуропсихолошких функција као што су памћење или говор, заједно нарушавају мрежу координације и доводе до слике синдрома фронталног режња. Субкортикална цереброваскуларна оштећења мозга чешће изазивају фронтални синдром него лезије самог префронталног кортекса. Mesulam предлаже термин "синдром фронталне мреже" као много адекватнији него "синдром фронталног режња", будући да он може настати као последица оштећења на било ком месту унутар префронталне мреже, од кортикалне до његове субкортикалне компоненте (Mesulam, 2000). Значајан део пацијената који имају исхемијско оштећење мозга имају проблем планирања, покретања и вредновања циљно усмереног понашања. Наведени проблеми ДЕС играју негативну улогу у многобројним, свакодневним

животним ситуацијама које су нове, комплексне, не-рутинске или неструктуриране. То су тешкоће у самосталној функцији као и у настављању претходних активности. Наведено утиче на квалитет живота и болесника и родбине, будући да је изгубљена способност за учење и поступање у складу са планом да би решили сложене проблеме на систематски начин. Постојање схеме диктира понашање у рутинским ситуацијама или контролише понашање, а уколико је она кратка или поремећена сврсисходност изостаје, јер је болесници не примењују (Shallice, 1991, Zelazo, 1997).



**Схема бр 2. Организација фронтно-субкортикалних кругова за регулацију когниције и понашања (Cummings, 1993) . VA-ventro-anteriorni, MD-mediodorzalni.**

У оквиру оштећења фронтно-субкортикалних кругова за регулацију когниције и понашања описује се неколико синдрома

#### 1) СИНДРОМИ ФРОНТАЛНОГ РЕЖЊА:

Дорзолатерални префронтални синдром се карактерише оштећењем моторног програмирања, смањењем менталне флексибилности, као и одржавањем и променама менталног сета. Пацијенти са ограниченим кортикалним лезијама ових ареа имају дефицит ЕФ и имају редуковану флуентност говора и цртања, оштећене стратегије учења, као и стратегије копирања комплексних задатака (Cummings, 1985).

Орбитофронтални синдром се карактерише променама на нивоу личности (повишено расположење, недостатак такта, проблем интересовања, иницијативе, савести, лабилност, еуфорија).

Предњи цингулатни синдром карактерише апатија и ови болесници не испољавају емоције и равнодушни су у односу на своје стање. Код билатералних лезија постоје случајеви акинетског мутизма (Fesenmeier, 1990).



## 2) СТРИАТАЛНИ СИНДРОМИ

Карактеришу се оштећење пажње, памћења и ЕФ, а такође су присутне и промене понашања које укључују поремећаје расположења, иритабилност и експлозивно понашање, асоцијалност, апатију, опсесивно-компулзивни поремећај. Промене понашања настају као последица оштећења везе венстромедијалног стриатума и нуклеус акумбенс-а. Ови симптоми могу се, заправо, препознати у оквиру оштећења одговарајућег фронто-субкортикалног круга: дорзални каудатус проузрокује оштећење извршних функција, вентрални каудатус доводи до дезинхибиције и неадекватног понашања, док лезије нуклеус акумбенса до апатије и мања инцијативе.

## 3) СИНДРОМИ ГЛОБУС ПАЛИДУСА

Оштећења глобус палидуса могу бити последица стратешких васкуларних лезија. Сматра се да постоји сличност са оштећењем фронталног режња (Strub, 1989). Неуропсихолошка испитивања показују сметње памћења са очуваном интелигенцијом. Пацијенти имају промене на нивоу личности са израженом апатијом, повлачењем и губитком интересовања. Такође, фокалне лезије глобус палидуса могу дати слику мешовитих бихевиоралних синдрома, од стране, различитих фронто-субкортикалних кругова с обзиром да лезија може бити узрок симултаног укључивања више кругова (Strub, 1989).

## 4) ТАЛАМИЧКИ СИНДРОМИ

Код таламичких лезија се не појављују изоловане слике одговарајућа три фронтална синдрома, већ њихова помешаност. Код билатералних парамедијалних таламичких инфаркта код пацијената су описани: дисфорија, иритабилност, променљивост расположења од љутитости до веселости, дезинхибиција, проблеми памћења. Упоредивањем се ових синдрома констатује сличност са оштећењем фронталног режња.

Cummings у закључку изводи следеће: дисфункција дорзолатералног префронталног синдрома карактерише се неуропсихолошким дефицитом који укључује: смањење вербалне флуентности, флуентности цртежа, оштећење моторног програмирања, оштећену промену сета, редуковано учење, редуковано присећање и проблем решавања. Код орбитофронталног синдрома испољени су дезинхибиција и иритабилност, а код предњег цингулатног синдрома апатија и смањење иницијативе. Слични бихевиорални синдроми су описивани код субкортикалних структура наведена три субкортикална круга (Cummings, 1985).

Закључно, егзекутивне функције представљају највиши облик нервне делатности који је одговоран за организовање самосталног и сврсисходног понашања или активности јединке. Особе са очуваним егзекутивним функцијама често могу успешно да компензују и значајнији дефицит других когнитивних функција у односу на особе са дисегзекутивним синдромом, које и поред очуваних когнитивних способности често не могу сувисло да функционишу. Ове функције локализоване су у префронталним режњевима, који су код човека филогенетски најразвијенији. Захтева се и функционални интегритет других можданих области укључујући и субкортикалне структуре. Према Лезаковој, симптоми дисегзекутивног синдрома се испољавају кроз смањену способност самоконтроле, емоционалну нестабилност, заравњеност афекта, дефицит мотивације, иритабилност, импулсивност, запостављање хигијене, менталну ригидност и тешкоће започињања, планирања и спровођења активности. У начелу, издвајају се четири компоненте егзекутивних функција, од којих свака захтева

различите активности: воља, планирање, сврсисходна делатност, ефикасно извођење планиране активности. Све су неопходне за ефикасно, реалности примерено, одговорно и социјално усклађено понашање. Шта више, ретко наилазимо на пацијенте са поремећајем само једне од егзекутивних функција. Поремећено егзекутивно понашање знатно чешће подразумева здружен дефицит егзекутивних функција, од којих само једна или две избијају у први план. Егзекутивне функције као највиши облици нервне делатности почивају на филогенетски најмлађим кортикалним структурама које су и најосетљивије на васкуларне поремећаје, попут оних који се развијају код можданог удара.

## **2.2. Когнитивни поремећаји цереброваскуларног порекла**

Цереброваскуларне болести (ЦВБ), по дефиницији, подразумевају све поремећаје у мозгу који настају као последица патолошког процеса на крвним судовима мозга. Поред можданог удара, овде се убрајају и асимптоматска цереброваскуларна болест (асимптоматске оклузије или стенозе великих артерија мозга, "неми инфаркти"), транзиторни исхемијски атак, васкуларна деменција и хипертензивна енцефалопатија.

Цереброваскуларна болест може проузроковати когнитивне поремећаје на више различитих начина а често су у питању патолошке промене на церебралним крвним судовима које доводе до њихове оклузије и последичне редукције протока крви и инфаркта у областима које васкуларизују. Когнитивне дисфункције такође могу настати као резултат поремећаја у системској циркулацији (срчана инсуфицијенција, масивни инфаркти срца и сл.), или сужавања односно оклузије екстракранијалних крвних судова који воде крв ка мозгу (лук аорте, заједничка каротидна артерија, вертебралне артерије). Бројне неурофизиолошке и неуропсихолошке студије показују присуство различитих когнитивних поремећаја у зависности од локализације, обима лезије инфаркта, коморбидитета и сл. (Khedr, 2009; Patel, 2002; Patel, 2003; Hochstenbach, 2003; Burton EJ, 2004; Del Ser T, 2005; Rasquin, 2002; Rasquin, 2004; Pendlebury ST, 2009; Sachdev PS, 2006; Hermann DM, 2008).

Главни патофизиолошки механизми исхемијског оштећења мозга су макроваскуларна тромбоемболија, хипоперфузиона хипоксија и микроваскуларна артериосклероза са лакунама и екстензивним променама беле масе или леукоарајозом. Леукоарајоза од грчке речи леуко-бело и аraisosis.-разређење је неурорадиолошки термин а подразумева атенуацију субкортикалне беле масе на СТ или хиперинтензитет сигнала на Т2 секвенци магнетне резонанце.

Микроваскуларна патологија се у већини студија сматра кључном за развој когнитивних промена. Фактори који томе доприносе су тотални функционални губитак ткива, тотални волумен церебралног инфаркта, раширеност леукоарајозе, стратешке локације, билатералност лезија. Често се ови когнитивни поремећаји везују за патофизиолошке механизме који доводе до настанка субкортикалних исхемија везаних за болести малих крвних судова мозга. Кад васкуларне лезије захватају претежно субкортикалну белу масу настаје карактеристични субкортикални синдром, субкортикална артериосклеротска деменција, коју треба разликовати од субкортикалних неуродегенеративних болести и комуницирајућег хидроцефалуса.

Субкортикална исхемијска васкуларна болест (СИВБ) подразумева стања код којих су

исхемије локализоване у субкортикалној сивој и белој маси хемисфера великог мозга. Ове исхемијске лезије представљају значајан и превалентан узрок когнитивних оштећења. Сматра се да је учесталост когнитивних оштећења која се приписују болестима малих крвних судова мозга веома велика и креће се између 36% до 67%. Као могући патофизиолошки механизам наводи се оклузија лумена малих крвних судова чија последица су комплетни лакунарни инфаркти са следственим функционалним прекидом у оквиру неурокогнитивне мреже и настанком деменције (Оцић, 2012). Други патофизиолошки механизам огледа се у стенози бројних артериола, хипоперфузији, настанку инкомплетних инфаркта посебно у белој маси, такође функционалним оштећењем неурокогнитивне мреже и следственом појавом деменције. Оба суштинска патофизиолошка механизма, имају заједничке факторе ризика, и у пракси су често удружена. Патогенеза когнитивног оштећења односно настанак васкуларне деменције није у потпуности разјашњен и постоји неколико хипотеза. Према лакунарној хипотези, когнитивне дисфункције зависе од броја и волумена лакуна, особито оних локализованих у субкортикалној белој маси фронталних режњева. Други механизам подразумева стенозу бројних малих артерија и доводи до хроничне исхемије перивентрикуларне беле масе. Према трећој хипотези деменција је последица истовременог присуства и Алцхајмерове болести.

Вероватноћа да ће инфаркти изазвати поремећај когниције у тесној је вези са њиховом локализацијом, величином и бројем. Постоји сагласност да је локализација инфаркта од већег значаја у погледу развоја когнитивног оштећења у односу на број и волумен лакуна. У том смислу издвајају се одређене анатомске структуре које имају кључну функционалну улогу у префронтално-субкортикалним петљама, као што су: глава н. каудатуса, глобус палидус, предња и дорзомедијална једра таламуса. Уколико су лакуне локализоване у путамену, задњем краку капсуле интерне, вендролатералним и вендропостериорним једрима таламуса, можданом стаблу и церебелуму, постоји мања вероватноћа да ће се развити когнитивна дисфункција. Примери описа појединачних случајева подржавају ову хипотезу, чак и у случају појединачних стратешки значајних инфаркта. Претпоставља се да клиничка слика васкуларног когнитивног оштећења зависи од локализације и дистрибуције исхемијских жаришта. Али уколико се ради о обостраним субкортикалним лезијама, што је карактеристично када су захваћени мали крвни судови, јавља се оштећење егзекутивних функција слично као код обостране лезије префронталног кортекса. Ово оштећење егзекутивних функција објашњава се прекидом фронтно-субкортикалних веза лакунама у стратешки значајним субкортикалним структурама (капсула интерна, стриатум глобус палидус, таламус), лезијама беле масе које раздвајају префронтални или anteriорни цингуларни кортекс од базалних ганглија или таламокортикалних веза. Учешће дорзолатералног круга ће довести до оштећења радне меморије, планирања, формирања концепта, а орбито-фронталног круга до поремећаја понашања лимбичког типа. У оквиру оштећења егзекутивних функција када је у питању мали крвни судови описује се оштећење процесирања информација, просте и подељене пажње, промене менталног сета, вербалне флуентности и радне меморије.

Постоје покушаји да се деменција код СИВБ повеже са проширењем коморног система, лезијом беле масе, глобалном церебралном хипоперфузијом, атрофијом хипокампуса и медијалних делова темпоралних режњева. Највероватније је деменција код СИВБ последица



бројних фактора, укључујући и атрофију хипокампуса у којој се огледа мешовита патологија васкуларног и дегенеративног порекла, дифузне атрофије кортекса и лезије беле масе која се испољава у виду повишеног интензитета сигнала на МР односно леукоарајозе. Фактори ризика за болест малих крвних судова подразумевају године старости, хипертензију, дијабетес меллитус и генетске абнормалности (Erkunjuntti и Rockwood, 2003; Leys, 1999). Појава когнитивних оштећења је вероватнија код особа одмакле старости, ниже едукације, лакуна критичке локализације и њихове левостране преминације. Постојање мождане атрофије у време настанка исхемије повећава изгледе у погледу развоја деменције. У болесника са лакунарним исхемијама, леукоарајоза је лош прогностички фактор у односу на могућност поновне појаве исхемије, развоја деменције и смртог исхода болести. Атрофија мозга, леукоарајоза и оштећење когниције у тесној су корелацији са СИВБ (Оцић, 2012).

Ипак постоји извесна неодређеност и несигурност у погледу локализације лезија и типа можданих паренхиматозних и васкуларних лезија које би могле бити одговорне за појаву когнитивних оштећења. Schneider и сар су на основу 148 обдукционих налаза показали да субкортикални инфаркти повећавају склоност ка деменцији за скоро 4 пута, смањују когнитивно функционисање, а повезују се и са лошијим епизодним памћењем и радном меморијом (Bennett, 2012). Испитујући значај микроваскуларних лезија у мозгу Kovari и сар. Су 2007 на 43 обдукциона налаза потврдили да кортикални микроинфаркти а у мањој мери и перивентрикуларна демијелинизација доприносе когнитивном паду ових особа, док је Chui, 2006 у проспективној лонгитудиналној студији на 79 обдукциона налаза са субкортикалном цереброваскуларном болешћу установио повезаност са хипокампалном склерозом.

Код старијих студија је приметан концепт који подразумева да деменција васкуларног порекла настаје када је инфарктом оштећен критични обим можданог ткива, без обзира на топографију. Дементни синдром је документован и код пацијената који су на аутопсији имали велика церебрална кортикална “размекшања” (Tomlinson, 1970). Кортикалне лезије праћене су когнитивним оштећењима, емоционалном нестабилношћу или губитком иницијативе (Vinters, 2000).

Међутим, изоловане лезије у стратешки важним деловима мозга могу такође довести до значајног оштећења когнитивних функција, чак и када су мале запремине (Rockwood, 1999). Мали стратешки “добро” постављени мождани инфаркти могу изазвати когнитивна оштећења у одсуству великог волумена деструкције ткива (Castaigne и сар 1981), тако да локација можданог инфаркта може бити подједнако важна као и запремина лезија (O'Brien 1988). Поред класичне слике мултиплих можданих инфаркта различите локализације и величине, когнитивна оштећења могу изазвати појединачне лезије у ангуларном гирусу доминантне хемисфере (Cummins, 1993), у глави нуклеус каудатуса доминантне хемисфере, као и билатералне лезије у парамедијалним таламичким једрима (тзв. деменције услед стратешких инфаркта- SID од engl. strategic infarct dementia). Локализације појединачних стратешких постављених инфаркта који могу бити узрок тежих когнитивних поремећаја издвајају се: леви ангуларни гирус, anteriорни цингулатни гирус, таламус посебно леви, базалне ганглије нарочито нуклеус каудатус, „basal forebrain“, колена капсуле интерне. Инфаркти предњег или парамедијалног таламуса, левог каудатуса или левог предњег крака капсуле интерне дају слику фронталног синдрома. Билатерални парамедијални таламички инфаркти карактеришу се тзв. таламичком деменцијом која подразумева ДЕС, пад пажње и

менталне контроле, поремећај памћења, психомоторну успореност (McPherson 1996). Инфаркти базалних ганглија нарочито нуклеус каудатуса често су удружени са тежим когнитивним променама (Mendez, 1989). Иако обично билатералне лезије нуклеус каудатуса доводе до васкуларне деменције, код старијих особа и унилатералне лезије буду довољне да узрокују оштећења у више когнитивних домена. Мали инфаркти у предњем цингулатном гирусу и „basal forebrain“ као и инфарти капсуле интерне могу бити узрок лезије путева који се пројектују у фронтални и темпорални режањ и зато доводе до дефицита пажње са флукуацијом будности, психомоторне ретардације, апатије и губитка памћења. Поремећај субкортикалних и таламокортикалних пројекција малим и изолованим лезијама може довести до деменције. Ове налазе потврђују и други аутори и за критичне локације проглашавају нуклеус каудатус, таламус (Kumral, 1999). Ови стратешки инфаркти ремете важна префронтална, орбито-фронтална, дорзолатерална, или предња цингуларна подручја, чиме се ремете везе између префронталне коре и базалних ганглија или таламуса (Cummings, 1993). У неким случајевима до когнитивних оштећења долази сумацијом многобројних малих кортикалних инфаркта, али су описани и случајеви развоја деменције после хипотензивних криза или других случајева пролазних неоклузивних глобалних можданих исхемија, нпр. после масивног инфаркта миокарда (Volpe и Petito, 1985).

За разлику од старијих студија које нису указивале да лакунарне исхемије могу довести до манифестног когнитивног дефицита након можданог удара (Fisher, 1982), новија сазнања указују да је постојање лакунарних инфаркта повезано са поремећајем когнитивних функција, док су неке студије потврдиле сигнификантну повезаност са лезијама левострано фронтално и у базалним ганглијама (Van Zandvoort, 2001, Van Zandvoort, 2005, Grau-Olivares, 2007, Gold, 2005, Udaka, 2002).

Овакви налази пружају даље доказе о последицама оштећења субкортикално-фронталних путева што је повезано са лошијим резултатима неуропсихолошких испитивања. Сматра се да исхемијска лезија директно прекида фронто-субкортикалне неуронске кругове који учествују у регулацији когнитивних егзекутивних функција, мотивацији као и у регулацији расположења. Оштећење појединих регија инфарктом може довести до испада у функцији структура удаљених од места лезије (Kwan и сар., 1999; Reed и сар., 2004). Поред директног оштећења путева, овакви налази објашњавани су и поремећајем метаболизма гликозе и одређених супстанци; пример је студија Van Zandvoort-а и сар., 2005 у којој је описан поремећај Н ацетил аспартат/креатин односа у центруму семиовале код истостраних али и код контралатаралних субкортикалних оштећења.

Поред тога, постоје бројни докази оштећења когнитивних функција након можданог удара са екстензивном субкортикалним лезијама беле масе (Yao, 1992). Лезије беле масе снажно корелирају са сниженим менталним способностима као и са слабијим функционалним опоравком (Starr, 2003, Guttman, 2000, Baezner, 2008). То је уједно и најзначајнији налаз неуроимидинг студија који показује снажну повезаност когнитивних оштећења са бројем и тежином хиперинтензитета дубоке беле масе, базалних ганглија и фронталне беле масе, а у новије време и перивентрикуларне хиперинтензитета (Silbert, 2012). Свеукупно гледано, ови налази су у складу са мишљењем да фронто-субкортикални неуронски кругови посредују у настанку кључних симптома код когнитивних дисфункција васкуларног порекла.

Међутим, лезије беле масе нађене су и код великог броја (30%) "здравих" старијих особа, неуролошки асимптоматских, при чему се тада налазе претежно перивентрикуларно (Dubas, 1985). Ипак, детаљнијим испитивањима, код оваквих особа са променама беле масе, у односу на старије особе без ових промена, нађене су суптилније когнитивне дисфункције (у смислу интелектуалног осиромашења и успорења менталних функција), промене понашања, чешћи поремећаји хода и стабилности, смањење моторне снаге ногу и присуство дезинхибиционих феномена. И овде се као могући етиопатогенетски механизми наводи прекид фронтосубкортикалних веза (Meyer, 1992, Van Gijn, 1998). Веће лезије одговарају исхемичним оштећењима, мање пунктиформне лезије су обично у вези са дилатираним периваскуларним просторима, а нађени су и други узроци, као што су нпр. демиелинација и конгениталне цисте (Fazekas, 1993, Schmidt, 1992). Када су у питању исхемичне лезије, хипотетични етиопатогенетски механизми у први план стављају хипертензију, са претпоставком да она доводи до сужења лумена малих пенетрантних артерија беле масе (иначе сиромашних анастомозама) што проузрокује хроничну исхемијску лезију, периваскуларну демиелинацију и на крају инфаркт. С тим у вези, патохистолошки налаз открива дифузне демиелинације, непотпуне инфаркте, сужене пенетрантне артерије и артериоле, уз хијалинозу или фиброзу њихових зидова (Grafton, 1991).

Међутим, церебрална хипоперфузија и хипоксија беле масе могу хипотетично бити последица и хипотензивних епизода (посебно код особа са варијабилним крвним притиском, где је хипертензија већ оштетила перфорантне артерије), затим последица поремећаја срчаног рада или могу настати због хиперкоагулабилности или хипервискозитета крви (Живковић М, 2000). Пунктиформне лезије чине промене периваскуларног простора, хипотетично настале поремећајем дифузије преко измењених зидова артериола, затим услед ефекта пулсације или проласком ензима и токсина услед оштећења хематоенцефалне баријере (Grafton, 1991).

Перивентрикуларни хиперинтензитети (ПВХ) на фронталним половима изгледа да су нормална варијанта када се ради о мањим променама и често су удружени са сличним налазом губитка епендима и субепендималном демиелинацијом и реактивном глиозом, када су локализовани на другом месту (Sze, 1986). Као етиопатогенетски механизми овде се наводе неисхемични фактори, с обзиром да су у овим променама зидови артериола најчешће непромењени. Међутим, већи ПВХ који се протежу дубоко у белу масу и најчешће су удружени са васкуларном патологијом (Van Swieten, 1991). Неуроимицинг студије показују да сви хиперинтензитети код особа са когнитивним оштећењима показују знаке исхемије, претежно то су биле мале пунктиформне лезије. Када се ради о већим лезијама и ПВХ показују знаке исхемије, мада су код неких особа били присутни и други узроци (најчешће секундарно настале промене због губитка епендима). Треба напоменути да не морају само васкуларни фактори ризика бити одговорни за појаву лезија беле масе. И друга стања и оболења могу дати веома сличан неуроимицинг налаз, као што су: церебрална аутозомална доминантна артериопатија са субкортикалним инфаркнима и леукоенцефалопатијом (CADASIL), васкулитиси, Јакоб-Среутзефелдт-ова болест, параинфективни и постинфективни леукоенцефаломијелитиси, дисмијелинизирајуће леукодистрофије, лечење имуносупресивима, хемиотерапија, постирадијационо оштећење и др. (Живковић, 2000).

Интригантан је однос депресије и когнитивних оштећења васкуларног порекла

сугеришући на улогу ЦВБ као фактора који доприноси настанку депресије код старијих особа (Reichman, 1995; Sultzer, 1993; Ballard, 2000; Lyketsos, 2000). Депресија узрокује когнитивне дисфункције по субкортикалном обрасцу – успоравање менталних процеса, оштећење меморије и фронталне егзекутивне дисфункције, удружена је са МР хиперинтензитетима у дубокој белој маси и базалним ганглијама, које су, по свему судећи, васкуларне лезије (Austin, 2001; Kramer-Ginsberg, 1999).

Последњих година студије су почеле да расветљавају улогу депресије као могућег фактора који независно доприноси настанку и даљој прогресији цереброваскуларних болести, што се у литератури назива "prestroke depression" (Dieguez, 2004). Анализирајући велике проспективне студије које су се детаљније бавиле утицајем депресије на развој субсеквентног можданог удара може се закључити да је депресија значајан предиктор МУ и повећава учесталост његовог јављања за 20-75% у зависности од студије до студије (Wassertheil-Smoller, 1996; Everson, 1998; Jonas, 2000; Larson, 2001; Nilsson, 2004; Krishnan, 2005; Salaycik, 2007). Наводе се могући механизми којима депресија представља фактор ризика за ЦВБ као што је активација симпатичког нервног система и ослобађање катехоламина који проузрокују повећан отпор у зиду крвног суда. Снижен тонус парасимпатикуса може да повећа учесталост хипотензивних епизода, што може бити узрок и церебралних исхемија, а посебно промена у белој маси (Pantoni, 1996). Оштећење функције хипоталамо-питуитарно-адреналне осовине и повећање продукције кортизола код депресије води атеросклерози, хипертензији, хиперлипидемији и лошој контроли дијабетеса (O'Brien, 1993). Поремећаји у имунолошком систему: повећање инфламаторних цитокина као и повећање концентрације Ц-реактивног протеина у плазми што све може бити узрок атерогенезе (Coppog, 1998). Једно од објашњења су и механизми мождане пластичности, с обзиром да хормони повезани са стресом редукују продукцију неуротропних фактора и инхибишу неурогенезу што доводи до повећања вулнерабилности према васкуларним променама (Dieguez, 2004). Може се закључити да постоји комплексна узрочно-последична веза односа између церебралних функција, цереброваскуларног статуса, когнитивних дисфункција и афективних поремећаја. Досадашња научна сазнања дозвољавају закључак да депресија повећава ризик од настанка ЦВБ, а погоршава и постојећа цереброваскуларна обољења. С друге стране, преко лезија фронтно-субкортикалних кругова, ЦВБ могу довести до погоршања когнитивног и афективног статуса.

### ***2.2.1. Концепт васкуларног когнитивног оштећења***

Сазнања која се односе на проблематику когнитивних поремећаја након можданог удара базирају се на многобројним али често непоновљивим и контрадикторним резултатима. У последње време се као посебан ентитет издваја васкуларно когнитивно оштећење. Први пут у литературу термин васкуларно когнитивно оштећење уводи Nachinski, 1993 где га дефинише као благе когнитивне промене у присуству цереброваскуларне болести, а током кога постоји ризик да пацијент развије неку од тежих форми когнитивног дефицита, као што је ВаД. У одрђеном броју радова васкуларно когнитивно оштећење се користи као један ужи појам којим се означавају ране фазе когнитивног оштећења васкуларног порекла, али не са деменцијом. Значајан допринос у формирању концепта ВКО имала је канадска студија о здрављу и старењу (The Canadian Study of Health and Aging) где термин васкуларно

когнитивно оштећење описује когнитивно оштећење васкуларног порекла које није довољно изражено да може да задовољи критеријуме за деменцију (Rockwood, 2000; Roman, 2004). Приликом прегледа литературе може се уочити да појам васкуларно когнитивно оштећење често има и другачије значење, што последично може да доведе до одређене терминолошке забуне. Велики број аутора исти тај термин васкуларно когнитивно оштећење користи као свеобухватан, општи појам који се односи на све форме когнитивног оштећења васкуларног порекла – од благог до тешког когнитивног поремећаја. У даљем тексту (по узору на праксу великог броја досадашњих истраживања) појам васкуларно когнитивно оштећење ће се користити у свом ширем контексту, док ће термин васкуларно благо когнитивно оштећење (vascular mild cognitive impairment –VMCI) означавати мањи дефицит когнитивних функција васкуларног порекла који није довољно изражено да би задовољио критеријуме за деменцију. Важност истицања ове разлике лежи у чињеници да напредовање васкуларног благог когнитивног поремећаја у васкуларну деменцију могло би се вероватно спречити одговарајућим превентивним мерама и лечењем васкуларних фактора ризика. Тиме би васкуларно когнитивно оштећење односно васкуларна деменција били једини когнитивни поремећај који се могу превенирати и лечити.

Може се извести закључак да уколико покушамо да сагледамо све начине дефинисања и класификације когнитивних поремећаја цереброваскуларног порекла, у актуелној литератури постоји мноштво термина недовољно јасно садржински уобличених и без прецизних дијагностичких критеријума. Као последица се јављају резултати које је тешко поредити услед значајних разлика у методологијама датих истраживања и примењеним дијагностичким критеријумима. Управо је зато, у циљу покушаја да се што јасније истакне значај утицаја ЦВИ на когнитивни статус, неопходно прво извршити преглед актуелно владајуће терминологије, понуђених дијагностичких категорија и могућих критеријума поделе тзв. васкуларног когнитивног оштећења.

### *2.2.1.1. Историјски развој*

Прво помињање деменције која настаје као последица можданог удара датира из седамнаестог века, када је Томас Вилис описао деменцију ”пост апоплексија”(Roman, 2003). Идеја да цереброваскуларне болести могу бити узрочник когнитивних поремећаја наставља се кроз радове Emil Krepelina који 1883. године описује атеросклеротско ”лудило” и деменцију, а убрзо и Oto Binsvagner описује ”хронични и прогресивни супкортикални енцефалитис” код пацијената са израженом атрофијом беле масе и тешком атеросклерозом церебралних артерија. Ово обољење касније и добија назив по овом научнику - Бинсвагнерова болест (Libon и сар., 2006). 1898. године, Alojz Alchajmer врши прву класификацију деменција коју чини неколико поремећаја: атеросклеротска деменција, Бинсвагнерова болест, деменција условљена можданим ударом и друге деменције васкуларног порекла. Пар година касније, 1907 године, Alchajmer описује сада већ чувени случај пацијента Augusta D., са карактеристичном клиничком сликом и неуропатолошким налазом, што повезује са васкуларним узроцима, сврстан је у пресенилну деменцију (касније назван Алцхајмерова болест, у даљем тексту АБ).

У то време владало је мишљење да је сенилна деменција најсличнија атеросклерози и церебралној исхемији и називала се атеросклеротска деменција. Шездесетих година након



великог броја истраживања, дошло је до редефинисања АБ из пресенилне у сенилну деменцију, која постаје предмет великог интересовања истраживача и једна врста прототипа за деменцију. Као последица ове доминације АБ у истраживањима, деменција условљена васкуларним узроцима је у потпуности занемарена. Когнитивна оштећења која су у вези са васкуларним узроком, први пут се описује као "артериосклеротична деменција" (McMenemei, 1961). Бројни аутори тада сматрају да инфаркт мора уништити одређени волумен možданог ткива да би се испољили когнитивни поремећаји (Blesed, 1968). На основи ове хипотезе 1974. године Nachinski и сар су предложили термин мултиинфарктна деменција (МИД) као алтернатива старомодном термину артериосклеротична деменција, која заправо представља деменцију насталу као последица тромбоемболијских možданих удара који резултирају бројним церебралним исхемијама. Од тада је овај термин ушао у широку употребу, а концепт мултиинфарктне деменције је био заснован на налазима неуропсихолошког тестирања и у почетку углавном није био потврђен основним неуроимидинг налазима. У то време се сматрало да мултиинфарктна деменција чини 15% свих деменција и понекад је сам термин мултиинфарктна деменција неадекватно коришћен, првенствено јер је постепено постао синоним за појам васкуларне деменције. Међутим, под мултиинфарктне деменције се не могу сврстати сви случајеви васкуларне деменције јер се не могу све васкуларне лезије квалификовати као инфаркти, а са друге стране не морају ни све васкуларне деменције да имају мултипле инфаркте. Тако да је временом концепт мултиинфарктне деменције напуштен и уведен је у употребу један свеобухватнији термин којим се описује стечени когнитивни пад условљен цереброваскуларним обољењима, а то је васкуларна деменција -ВаД (Roman, 1993).

Концепт ВаД је дозвољавао више флексибилности у тумачењу распрострањености и величина различитих možданих лезија које су регистроване неуроимидинг методама (од појединачних стратешки постављених инфаркта до леукоарајозе) у вези са дијагнозом (Roman, 1993). Међутим, временом је установљено да и овако проширен концепт ВаД није довољан да обухвати све случајеве где постоји стечени когнитивни пад и његово васкуларно порекло.

Сви предложени дијагностичких критеријума за постављање дијагнозе ВаД, захтевали су да оштећење памћења мора бити присутно као један од критеријума који омогућава да се постави дијагноза ВаД (American Psychiatric Association, 2000; Roman и сар., 1993; WHO, 1992). Стога се поставља питање како дијагностиковати когнитивна оштећења васкуларног порекла која су присутна, али не подразумевају присуство оштећења памћења? Показало се да критеријум за дијагнозу ВаД није био довољно сензитиван да обухвати и клиничку манифестацију когнитивног оштећења васкуларног порекла које није довољно изражено да задовољи критеријум за деменцију, као што је нпр. случај са тзв. васкуларним когнитивним оштећењем - без деменције.

Контраверзе које се односе на сам термин ВаД и незадовољство актуелним дијагностичким критеријумима довело је до бројних истраживања у овој области. Као резултат, доста узак конструкт ВаД је недавно проширен, у циљу описивања свих облика когнитивног пада који су настали као последица цереброваскуларних болести. Током протеклих пар година, неколико различитих термина је предложено да би се описала когнитивна оштећења настала као последица цереброваскуларних болести.

Коначно, у априлу 2006. године, Национални институт за неуролошке поремећаје и Канадска мрежа за мождани удар су окупили истраживаче у циљу давања препорука за даљи истраживачки и клинички рад на пољу когнитивних оштећења која настају као последица цереброваскуларних болести. Том приликом је дефинисан термин васкуларно когнитивно оштећење (vascular cognitive impairment – VCI) и направљени први покушаји ка развоју дијагностичких критеријума за VCI (Hachinski, 2006; Bowler, 2005; Moorhouse и Rockwood, 2008; Rincon, 2013). Когнитивно-васкуларно оштећење описује читав спектар клинички дефинисаних синдрома који се крећу на континууму од благог васкуларног когнитивног оштећења - без деменције (mild vascular cognitive impairment-no dementia) до ВаД, узимајући при томе у обзир и мешовите форме ВаД и дегенеративних обољења (O'Brien, 2003; Roockwood, 2000b).

Последњих година предложени су нови дијагностички алгоритми за VCI (Zhao, 2010), NINDS-Airen DSM IV (Gorelick, 2011), од стране европског неуролошког друштва EFNS-ENS нове смернице за дијагностику и лечење поремећаја повезаних са деменцијом (Sorbi, 2012), а предлог са новим критеријумима за VCD су предложили Sachdev и сар. да буду погодни за клиничку процену пацијената, али чекају даљу валидацију.

### *2.2.1.2. Васкуларно когнитивно оштећење*

Когнитивно-васкуларно оштећење (vascular cognitive impairment - VCI) је недавно уведени термин који подразумева оштећење когнитивних функција настало васкуларним узроком (Jellinger, 2009), а обухвата све нивое когнитивног пропадања од благих дефицита у једном или више когнитивних домена до деменције. Према томе ту спада читав низ клинички дефинисаних синдрома почев од благог васкуларног когнитивног оштећења - без деменције (mild vascular cognitive impairment-no dementia) па до васкуларне деменције (O'Brien i сар., 2003; Roockwood и сар., 2000b). Васкуларно когнитивно оштећење се може сматрати најчесталијом формом когнитивног оштећења (Roman, 2004) када се узму у обзир све врсте когнитивног оштећења узроковане не само васкуларним, већ свим могућим факторима. О учесталости јављања одређених форми васкуларног когнитивног оштећења, најбоље говори податак да се приликом аутопсије пацијената са различитим клиничким сликама деменције, код једне трећине бележи присуство васкуларне патологије (Barker и сар., 2002).

Нажалост, униформа когнитивна, клиничка слика и патолошки профил типичне VCI није идентификован. Разлози су делимично методолошки и због хетерогености групе пацијената у студијама. Васкуларно когнитивно оштећење је веома хетерогено, што онемогућава уопштавање њиховог когнитивног профила, односно не постоји посебан тип когнитивног дефицита који бисмо могли означити као карактеристичан за ове болеснике, што свакако отежава њихову рану идентификацију. У покушају да се идентификују и опишу особе са VCI, нарочито у раним фазама, Национални институт за NINDS и канадска мрежа за мождани удар су (CSN) развили заједничке стандарде у клиничкој дијагностици, епидемиологије, снимања мозга, неуропатологије, експерименталним моделима, генетике, и клиничка испитивања да препоручи минимум, заједничке истраживачке и клиничке, стандарде за опис и проучавање VCI (Hachinski, 2006). Сматра се да ће употреба истих стандарда да помогне у идентификацији појединаца у раним фазама когнитивног оштећења, да ће повећати упоредивост различитих студија интегрисати знања, чиме се убрзава темпо напретка

разумевања, спречавања и лечења VCI.

VCI чини хетерогену групу поремећаја и у литератури се наводе више подтипова: васкуларно когнитивно оштећење - без деменције, васкуларна деменција, мешовита примарно неуродегенеративна деменција/ (обично АБ)

Ова подела настала за клиничке потребе темељи се на основу фактора ризика, механизма настанка, патологије, клиничких обележја, резултата неуроимицинг студија или одговора на третман (O'Brien, 2003, Rockwood, 2006).

Сматра се да после цереброваскуларног инзулта когнитивно оштећење може бити у форми благог когнитивног дефицита-VMCI (36,7%) или васкуларне деменције (21,3%) (Sachdev, 2006). До сада је највећа пажња усмеравана ка дијагностици и лечењу деменције. Међутим, постоји све више доказа да велики број пацијената са клинички значајним когнитивним оштећењима као последица ИМУ често не испуњавају критеријуме деменције у коме губитак меморије мора бити присутан (Erkinjuntti, 2000; Román, 1993; Chui, 1992).

### *2.2.1.3. Васкуларно когнитивно оштећење - без деменције*

Термин васкуларно благо когнитивно оштећење (vascular mild cognitive impairment – VMCI) означава рану фазу когнитивног оштећења које је наступило као последица дејства цереброваскуларне болести. Често се у литератури благо васкуларно когнитивно оштећење изједначава са васкуларним когнитивним оштећењем-без деменције (vascular cognitive impairment – no dementia (VCIND)).

Благо васкуларно когнитивно оштећење подразумева оштећење најчешће једног когнитивног домена уз релативно очувану функцију памћења и не узрокује функционалну онеспособљеност. На овај начин обухваћени су пацијенти који имају извесна когнитивна оштећења, али још не толико интензивна да би се могла категоризовати као деменција (Ingles и сар., 2002). На тај начин могу се открити особе код којих је повећан ризик за даље слабљење когнитивних функција а код којих би се могле применити мере превенције.

Значајну улогу у настајању васкуларних когнитивних оштећења имају фокалне и дифузне лезије беле масе, глобалне атрофијске промене, васкуларна локализација лезије, величина и број лезија (Desmond, 2002; Englund, 2002, Nyenhuis и Gorelick, 1998). Васкуларни фактори ризика, као што је хипертензија, дијабетес меллитус, гојазност и пушење су повезани са васкуларним когнитивним оштећењем - без деменције (Gorelick, 1995; Gorelick, 1997; Christopher, 2008). Пацијенти након можданог удара са васкуларним когнитивним оштећењем без критеријума за деменцију, имају специфичан когнитивни профил који карактеришу очуване мнестичке функције, а као оштећене се јављају егзекутивне функције (O'Brien, 2003). Они имају најчешће поремећаје пажње, егзекутивних функција и успорено ментално процесирање уз очувано памћење и оријентацију у поређењу са пацијентима са васкуларном деменцијом (Moorhouse, 2008). За разлику од деменција где по дефиницији увек постоји оштећење домена памћења, благи когнитивни дефицит који је условљен васкуларним сметњама карактерише извршна дисфункција која подразумева успорену обраду података, промена задатка је отежана као и одржавање радне меморије. Често је оштећена способност перцепције и селекције битне информације у околини, чињење логичне одлуке, планирања и спровођења јасне одлуке, сећање делова одлуке. У односу на АД, постоји општи консензус да



епизодне меморије је више погоршана у АД, а да извршна obrada је више оштећена код васкуларних когнитивних дисфункција, посебно код пацијената са субкортикалном локализацијом лезија (Looi, 1999). Такође имају лошије резултате у семантичкој меморији и визуоспацијалним, перцептивним функцијама (Graham, 2004), а чешће су праћени афективним поремећајима пре свега депресијом (Rockwood, 2007). Иако преовлађује став у литератури о захваћености извршних функција код васкуларно когнитивног оштећења без деменције треба напоменути да неки новији радови указују на мање важну улогу оштећења егзекутивних функција у ВЦИ него што је претходно предложен (Moorhouse, 2008). У истраживању које је поредило групе пацијената након можданог удара са васкуларним когнитивним оштећењем - без деменције и пацијенте без когнитивног оштећења је показало да су пацијенти са васкуларним когнитивним оштећењем - без деменције имали лошије постигнуће на задацима неопредног присећања и психомоторне брзине (Nyenhuis и сар., 2004). Ове две групе пацијената су се разликовале и по постигнућу у домену језичких функција, спацијалних функција и одложеног памћења, али не и егзекутивних функција. Одсуство разлике у егзекутивним функцијама аутори објашњавају неадекватним избором тестова за процену датог домена (Nyenhuis и сар., 2004).

Приликом прегледа литературе налази се мало клиничких истраживања која су посвећена процени неуропсихолошког профила васкуларног когнитивног оштећења без деменције, док велики број студија утврђује учесталост јављања, врсте и специфичности когнитивног обрасца код ВаД. Међутим управо васкуларно когнитивно оштећење без деменције постаје предмет интересовања, јер пружа простор за примену више успешних терапијских интервенција и рехабилитационих третмана. Основни критеријум диференцирања ВаД од васкуларног когнитивног оштећења - без деменције се односи на степен интензитета когнитивног дефицита у когнитивним доменима (све дијагностичке класификације деменција захтевају најмање два оштећена домена уз обавезно оштећено памћење) и последичан утицај когнитивног дефицита на функционални статус (активности дневног живота). Довољан број оштећених когнитивних домена и веза између когнитивног и функционалног оштећења води ка дијагнози ВаД.

Преваленца и инциденца васкуларног когнитивног оштећења - без деменције зависи од тога који је критеријум за постављење дијагнозе ВаД коришћен. Постоји више критеријума за постављање дијагнозе као нпр. тзв. NINDS-AIREN критеријуми (Национални институт за неуролошке поремећаје и мождани удар) су високо постављени дијагностички критеријуми који захтевају да буде присутно оштећење памћења и још два друга когнитивна домена (Roman, 1993). Критеријуми Калифорнијског центра за дијагностику и третман Алцхајмерове болести, тзв. ADDTC критеријуми не захтевају присуство оштећења памћења, већ само да когнитивно оштећење није изоловано на једну уску категорију интелектуалног постигнућа (Chui, 1992). Употребом NINDS-AIREN критеријума дијагностикује се већи број пацијената са васкуларним когнитивним оштећењем - без деменције, него применом ADDTC критеријума. Поредити ове критеријуме 13,2% пацијената дијагностицирано као ВаД према ADDTC критеријумима, а 7,7% према NINDS-AIREN критеријумима (Geenen, 2003). Преваленца благог васкуларног когнитивног оштећења је виша у поређењу са преваленцом ВаД, а поједини аутори указују да је преваленца скоро два пута виша у поређењу са ВаД (Pedelty и Nyenhuis, 2006). Канадска студија о старењу је утврдила да васкуларно когнитивно

оштећење без деменције има највишу преваленцу у поређењу са другим типовима васкуларног когнитивног оштећења (као што је ВаД или мешовита АБ/ВаД) у групи испитаника старијих од 65 година. Том приликом је установљено да преваленца за васкуларно когнитивно оштећење – без деменције износи 2,6% насупрот 1,5% за ВаД (Roockwood и сар., 2000).

Благе промене у когнитивним функцијама након можданог удара често остану непрепознате а понекад их болесници ни сами нису свесни или их у почетку занемарују. Због тога су за детекцију оваквих когнитивних поремећаја потребни високосензитивни неуропсихолошки тестови који тестирају различите когнитивне домене (Funder, 2009). Одсуство стандардних дијагностичких критеријума за утврђивање благих васкуларних когнитивних оштећења и психометријских тестова носи ризик умањења клиничког значаја овог поремећаја. Управо велика важност регистровања благих когнитивних промена лежи у чињеници да су васкуларни проблеми превентабилни, могуће је спречити или смањити когнитивни дефицит. Због тога је значајно идентификовати пацијенте у раним фазама когнитивног оштећења, на одговарајући начин третирати и спречити прогресију у деменцију (Nachinski, 1993). Сматра се да васкуларно когнитивно оштећење - без деменције носи висок ризик за настанак деменције након можданог удара (Serrano, 2007), по неким ауторима чак 46% пацијената са васкуларним когнитивним оштећењем – без деменције развије деменцију у периоду од наредних 5 година (Wentzel, 2001). Прогресија васкуларног когнитивног оштећења – без деменције у почетне форме деменције није била повезана са одређеним неуропсихолошким профилем, али се у највећем степену јављала код пацијената који су на самом почетку истраживања имали оштећење памћења и функционални дефицит (Ingles, 2002). Главна разлика између васкуларног когнитивног оштећења и деменције је у томе што су код благог васкуларног когнитивног оштећења очуване активности свакодневног живота, а когнитивно слабење је блажег степена. Прогресија васкуларног когнитивног оштећења - без деменције у деменцију мања је у односу на друге подтипове ВЦИ (Rockwood, 2007, Rasquin, 2007). Постоје и аутори који нису пронашли когнитивни пад код пацијената са исхемичким можданим ударом који нису били дементни на почетку студије, нити су развили деменцију 7 година касније (Nyenhuis, 2002). Разлике у налазима студија би се евентуално могле објаснити различитим типом васкуларне патологије и разликама у критеријумима укључења у студију. Васкуларно когнитивно оштећење не мора увек да прогредира у деменцију, већ насупрот томе може да дође и до побољшања когнитивног статуса код ових пацијената (Hsiung, 2006). Сматра се да се напредовање васкуларног благог когнитивног поремећаја у васкуларну деменцију може спречити одговарајућим превентивним мерама и лечењем васкуларних фактора ризика. Тиме би васкуларни когнитивни поремећај односно васкуларна деменција били једини когнитивни поремећај који се потенцијално може превенирати или се ток когнитивног пада може ублажити. Стога је рано препознавање и фармакотерапијско збрињавање васкуларног когнитивног оштећења од огромног значаја, како за самог пацијента, тако и за ширу друштвену заједницу.

#### *2.2.1.4. Васкуларна деменција*

Васкуларна деменција (ВаД) представља стечени пад когнитивних, емоционалних способности и/или поремећај личности условљен васкуларним факторима, довољно изражен

да омета свакодневно функционисање и квалитет живота (Павловић, 2002). Она обухвата широку и хетерогену групу обољења код којих су когнитивни, емоционални и бихевиорални поремећаји последица бројних и различитих васкуларних механизма. Код ових болесника различити цереброваскуларни инциденти или патолошке промјене крвних судова мозга представљају доминантан узрок клиничке слике деменције. За разлику од благог васкуларног когнитивног оштећења, свака врста третмана унапредовале форме когнитивног оштећења онемогућава успешно терапијско збрињавање даље прогресије и примену адекватних превентивних мера. У новије време је концепт ВаД значајно проширен, те укључује вишеструке патофизиолошке механизме повезане с поремећајем снабдевања крвљу можданог ткива и различитим врстама патологије као што су: вишеструки инфаркти настали због атеросклерозе великих крвних жила и емболије, солитарни стратешки инфаркти, лакунарни инфаркти и промене беле масе услед болести малих крвних судова (SVD - 'small vessel disease'), хипоперфузија, интермитентна исхемија, абнормална васкуларна пермеабилност, хеморагија, хипертензивна васкулопатија, исхемија након руптуре анеуризме, и др.

Актуелно не постоји важећи "златан стандард" за патолошку дијагнозу ВаД, као што постоји за АБ. ВаД у својој основи има различите патолошке корелате и патофизиолошке механизме. Да би се установило присуство ВаД, неопходно је прво извршити клиничку процену ВаД. Клиничка процена ВаД укључује клиничку историју, испитивање општег физичког стања и неуролошког статуса, психијатријску, функционалну и неуропсихолошку процену, као и примену неуроимицинг метода. Когнитивно оштећење, функционална онеспособљеност, присуство фактора ризика за настанак цереброваскуларних болести, историјат можданог удара или фокалних неуролошких знакова и симптома, временска повезаност између можданог удара и почетка деменције, као и неуроимицинг докази о присуству цереброваскуларне болести упућују на дијагнозу ВаД. Још је Хачински предложио назив деменција с вишеструким жариштима (MID, од 'multi-infarct dementia') како би што верније описао деменцију која настаје због вишеструких тромбоемболијских инфарката (промера већег од 15мм; код лакунарне деменције инфаркти су величине 2-15мм, а они мањи од 2мм називају се микроскопским инфарктима). Такође, Хачински је сматравши да су број и локација инфаркта важнији од волумена оштећеног можданог ткива, те предложио лествицу за њено дијагностиковање (tzv. HIS lestvica, од 'Hachinski ischemic score'). Велики значај у постављању дијагнозе имају СТ и MRI који са великом сигурношћу приказују жаришта хиперинтензитета и инфаркте који су најчешће смјештени у базалним ганглијима (путамен и палидус у око 61% случајева, каудатус 41%), таламусу (27%), понсу (25%), капсули интерној (8%), церебелуму (8%), корпусу калозуму (3%), као и хиперинтензитета беле масе чеоног режња (око 22%). За разлику од АД где је карактеристично смањен метаболизам у темпоралним режњевима, код васкуларне деменције ПЕТ открива вишеструка жаришта хипометаболизма. Обично постоји дифузно и асиметрично смањење протока крви, а губитак церебралног вазомоторног одговора је увек присутно, за разлику од АД гдје је церебрални проток крви редукован у темпоралним и паријеталним подручјима, али болесник има сачувану способност вазодилатације и повећања церебралног протока крви при одговору на различите подражаје.

У клиничкој слици постоји пад способности на когнитивном, моторном и функционалном плану код особа са факторима ризика за цереброваскуларну болест. Почетне

когнитивне промене настају нагло или степенасто у току три месеца од клинички верификованог можданог удара. Будући да клиничка слика болести увијек одражава анатомску расподелу оштећења, ВаД може имати сличности са другим примарним деменцијама. Поремећаји функције чеоног режња вероватно су најчешћа клиничка слика ВаД иако сам префронтални кортекс није захваћен патолошким променама. Уопштено се може рећи да типична ВаД (тј. МИД), за разлику од АД, има ране симптоме поремећаја моторике и перцепције, док сметње памћења не морају да буду изражене на почетку, обично настаје нагло, има тенденцију епизодичке прогресије и флукуација у току болести. Бројна истраживања су покушавала да установе јасан образац неуропсихолошких поремећаја који би био типичан за ВаД и који би се разликовао од других типова деменције, најчешће АБ (Bentham, 1997; Villardita, 1993, Almkvist, 1994). Већина ових истраживања је установила да не постоје конзистентне разлике како у налазима на тестовима који глобално испитују когнитивне функције, тако и на тестовима синтаксе, вербалног разумевања, примарног и семантичког памћења. Међутим ВаД подразумева присуство већег дефицита у домену пажње, концентрације и егзекутивних функција и мањег оштећења у домену одложеног памћења (Libon и сар., 1998; McPherson и Cummings, 1993). Ова истраживања су установила да неуропсихолошка процена може успешно да разликује АБ од ВаД (првенствено њеног подтипа супкортикалне исхемијске васкуларне деменције), али да је неуропсихолошки профил ВаД веома сличан другим врстама супкортикалних деменција. Неки од прегледних чланака (Looi и Sachdev, 1999) указују да пацијенти са ВаД испољавају боље постигнуће у домену вербалног дуготрајног памћења и лошије постигнуће у домену егзекутивних функција у поређењу са пацијентима са АБ. Вишеструки кортикални и субкортикални оклузивни инфаркти повезани су с хипертензијом, срчаном болешћу, артериосклерозом и дијабетесом. Болести миокарда, хипогликемија, и стања хипоперфузије могу довести до клиничке слике деменције услјед дегенерације СА1 неурона хипокампуса, чак и ако нема документираних епизода ареста или хипотензије. Бинсвагнерова болест такођер може узроковати ВаД, а главне патолошке промјене су хијалинизација и задебљавање артериола, што узрокује исхемијска и секундарна демијелинизацијска оштећења беле масе. Фактори ризика укључују хипертензију, полицитемију, хиперлипидемију и хипервискозитет. Слични фактори ризика постоје и код појединачних оштећења перивентрикуларне беле масе (леукоарајоза). Ове промене могу утицати на когнитивне функције, али су ретко саме по себи примарни узрок деменције. Мутација NOTCH-3 гена на кромосому 19 доводи до дисфункције епидермалног фактора раста, абнормалности глатких мишићних ћелија артериола и накупљања ПАС-позитивне твари у њиховом зиду, што доводи до церебралне аутосомно-доминантне артериопатије са субкортикалним инфаркнима и леукоенцефалопатијом (CADASIL - cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy’).

Донешени су и многобројни нови критерији за дијагнозу ВаД, од којих су најпознатији критерији по ADDTC (од ‘Alzheimer’s Disease Diagnostic and Treatment Centers’) донешен 1992. године, NINDS-AIREN (од ‘National Institute for Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences’) критериј донешен 1993. године, те ICD-10 и DSM-IV критерији из 1994. године. Релативно слаби резултати ових побољшаних критерија последица су чињенице да је ВаД обухвата различите

патолошке облике болести, па се и не може очекивати да ће исти клинички критериј имати исти успех за све подврсте АД. Постојећи дијагностички критеријуми за ВаД су, истовремено, и ограничавајући и превише широки. Њихов ограничавајући карактер огледа се у захтеву за присуством сензомоторних синдрома да би се поставила дијагноза ВаД. Тиме су елиминисани пацијенти код којих је васкуларна лезија локализована изван области одговорних за организацију сензомоторних функција. Имајући у виду да функционални системи великог мозга задужени за организацији неуропсихолошких функција надмашују по свом обиму оне одговорне за организацију сензомоторних функција, може се говорити о крупном недостатку прописаних критеријума. С друге стране, исти консензуси дозвољавају да се деменцијом прогласе и синдроми изазвани појединачним инфарктом у "стратешки" значајним, (за неуропсихолошке функције) регионима мозга. Из тих разлога постоје предлози да се термин ВаД примени у једном флексибилнијем али истовремено и јасно дефинисаном смислу. Имајући у виду да ВаД обухвата опадање когниције изазвано разним етиолошким чиниоцима као што су инфаркти, интермитентне исхемије, артеритиси, васкуларна хиперпермеабилност, хипертензивна васкулопатија и поремећаји перфузије, сасвим је јасно да таква разнородност етиопатогенетских фактора захтева и различите дијагностичке и терапијске процедуре. С тим у вези проучавање ВаД треба засновати на истраживања у оквиру уских, хомогених посебних категорија ВаД.

Симптоматска субкортикална исхемијска болест малих крвних судова као најчешћи узрок когнитивно-васкуларног оштећења укључује мале инфаркте, инфаркте и инкомплетну исхемију која се приказује као конфлуентне исхемијске промене – леукоарајозе, и захвата белу масу субкортекса и базалне ганглије. Оне ремете субкортикалне префронталне кругове и таламокортикалне функционалне кругове. Тај прекид субкортикално-кортикалних веза беле масе јесте кључан у настанку когнитивног оштећења.

Сви многобројни дијагностички критеријуми за васкуларну деменцију нису били валидирани у проспективним студијама, нити су базирани на детаљним историјама (O'Brien, 2006). Дијагностички критеријуми се не могу мењати међу собом, имају различиту сензитивност и специфичност и последично имају различите преваленце (Pohjasvaara и сар., 2000a). Амерички Национални институт за неуролошке поремећаје (The National institute of neurological disorders and stroke) и међународно удружење за истраживање и образовање у неуронаукама ( франц. Association Internationale pour la Recherche et l'enseignement en Neurosciences) из Женева (скраћеница NINDS-AIREN) организовали су априла 1991. године међународни састанак и предложени су дијагностички критеријуми и класификација васкуларне деменције на неколико релативно добро клиничко-патолошки и етиолошки дефинисаних синдрома: Мултиинфарктна деменција, Инфаркти од стратешког значаја, Лакунарна стања, Бинсвангерова болест, Мешовити облици ВаД, ВаД узрокована хеморагијом, CADASIL, амилоидна ангиопатија, ВаД и Алцхајмерова болест.

Иако је NINDS-AIREN критеријум најспецифичнији и најчешће коришћен у истраживачке сврхе, има доста недостатака. Углавном се критике односе на ограничену могућност препознавања почетних форми деменције, када примена интервенција у циљу превенције или промене тока болести није више могућа. Ови дијагностички критеријуми инсистирају на постојању оштећења памћења као основном обележју. Тиме се искључују пацијенти који могу имати когнитивни дефицит изражен у форми егзекутивне дисфункције,



поремећене пажње и смањене брзине обраде информација, али уз релативно очувану функцију памћења. Такође, имајући у виду каква је хетерогеност ове врсте болести, ниједан од наведених критеријума не може дијагностицирати различите подтипове ВаД.

**Мултиинфарктна деменција (multi-infarct dementia)** – То је стари назив за деменцију која се јавља после вишеструких можданих удара. Мултипли велики инфаркти можданог ткива, настали обично услед оклузије великих крвних судова, који захватају кортикалне и субкортикалне регије, а резултирају когнитивним оштећењима. Карактерише их нагли почетак когнитивног пада, постепена прогресија са платоима између падова и изоловани когнитивни дефицити.

**Деменција код стратешки постављених појединачних инфаркта (strategic infarct dementia)** Локализовани, мали инфаркти функционално важних кортикалних и супкортикалних регија који су значајни за когницију могу резултирати у когнитивном паду са последичном деменцијом (O'Brien, и сар., 2003; Roman и сар., 1993). Стратешки инфаркти су церебрални инфаркти који могу водити ка деменцији независно од било којих других фактора, нпр. у одсуству било које друге мождане лезије. Ови стратешки инфаркти могу бити постављени у ангуларном гирусу, нуклеусу каудатусу, глобусу палидусу и таламусу. Инфаркти у окципиталном режњу, капсули интерни, корпусу калозуму и медијалним деловима темпоралног режња се такође могу сматрати стратешки постављеним инфарктима. Клиничка обележја деменције код стратешки постављених инфаркта зависе од локализације лезије и кортикалних и супкортикалних области.

### **Лакунарна стања**

Оклузија малих крвних судова може резултирати у потпуном можданом инфаркту који се називају лакуне. Реч је лезијама присутним у дубоким деловима хемисфера великог мозга, мањим од 2 цм величине, обично насталу као последица атеросклерозе. Тачније они су изазвани липохијалинолизом и сегментном фибриноидном дегенерацијом зида дубоких, пенетрантних крвних судова мозга без присуства типичних карактеристика атерома. Лоцирани су у базалним ганглијама, капсули интерној, таламусу, путамену, корони радијати, центруму семиовале и можданом стаблу. Могу бити солитарне или мултипле, са или без клиничких симптома. Сматра се да се когнитивно оштећење може јавити код особа које имају мултипле лакунарне лезије у области беле масе веће од 10цм<sup>2</sup> (Boone и сар., 1992). Акумулацијом лакуна настају лакунарна стања која се испољавају апатијом, психомоторном успореношћу, дезоријентацијом поремећајем памћења и пажње, персеверацијама и имперзистенцијом Синдром лакунарног стања први су описали Marie, 1901 и Ferrand, 1902. Клиничка слика укључује нагло насталу хемипарезу, деменцију, дизартрију, псеудобулбарну парализу, дезинхибован плач и смех, ход са ситним корацима и уринарну инконтиненцију. Афазија и хемианопсија нису описане. Дистрибуција лакуна показује предилекцију за субкортикалне сиву и белу масу фронталних режњева (Fisher, 1965, Ishii, 1986, Dozono, 1991).

Мултипли лакунарни инфаркти базалних ганглија и понса праћени су когнитивним и бихевиоралним поремећајима. Мултипле лакуне у фронталној белој маси могу довести до деменције са проминентним знацима лезије тзв. фронталних функција. Лакуне у н. каудатусу доводе до настанка конфузности и поремећаја понашања у виду апатије, снижења вербалне и моторне активности, импулсивности, агитације и халуцинација у комбинацији са

екстрапирамидним неуролошким знацима. Лакуне локализоване у н. лентиформис испољавају се дисфазичким и диспраксичким симптомима у случају левостране латерализације или једностраним просторним занемаривањем у деснострани латерализације. Таламичке исхемије типа лакуна доводе до поремећаја памћења, дисфазичке, једностраног просторног занемаривања. Треба напоменути да су и код здравих субјеката са васкуларним факторима ризика, откривене мале фокалне хиперинтензивне промене на Т2-секвенци МР, па се сматрају клинички тихим исхемијама. И друге промене могу имати сличан изглед (инкомплетни инфаркти, проширен периваскуларни простор, глиоза и демиелинизација).

**Бинсвангерова болест** (binswanger's disease) – Бележи се промена беле масе која показује делимичан губитак мијелинских овојница, олигодендроглијалних ћелија и аксона што доводи до смањења густине беле масе. Присутна је и умерена реактивна фибриларна глиоза и присуство макрофага уз поштеђеност кортикалних "У" влакана. Стеноза или оклузија малих крвних судова који исхрањују белу масу хемисфера великог мозга узрок је ових промена. Болест малих крвних судова и мултиплих лакуна често коегзистира са Бинсвангеровом болешћу и заједно представљају ентитет за себе. Критеријуми које предлаже Bennett, 1990 за постављање дијагнозе Бинсвангерове болести подразумева присуство деменције потврђене неуропсихолошким тестирањем, присуство субкортикалних хиперинтензивних сигнала на Т2 секвенцама МР које су већег промера од 2x2мм нађени обострано, мултипло, или дифузно, као и присуство једног из најмање две групе критеријума: а) постојање васкуларних фактора ризика или подаци о системској васкуларној болести (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, подаци о инфаркту миокарда, срчане аритмије, конгенитално срчано обољење) б) подаци о фокалним васкуларним синдромима (апоплексија, пирамидни сензорни синдроми) ц) подаци о субкортикалним знацима (паркинсонизам, магнетски или сенилни ход, ригидност, паратонија, уринарна инконтиненција услед спастичне бешике).

Супкортикални синдром је основна клиничка манифестација, а основне карактеристике когнитивног профила су доминантна егзекутивна дисфункција и поремећаји памћења. Друге карактеристике могу да укључе и дефиците фронталног режња, успорену обраду информација, слабу пажњу, апатију, промене личности, депресију, невољне покрете, обележја паркинсонизма, тешкоће мокрења и псеудобулбарну парализу (Нуге и сар., 2007). Деменција субкортикалног типа се развија постепено, заједно са емоционалним изменама (апатија, депресија) и изменама понашања по типу дисегзекутивног синдрома.

Постоји клиничка сличност са церебралном аутозомно доминантном артериопатијом са супкортикалним инфарктом и леукоенцефалопатијом (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL) и повезаност са екстензивним областима абнормалности у белој маси, нарочито у перивентрикуларним регионима. То је аутозомно доминантна артериопатија малих крвних судова мозга (Tournier-Lasserre и сар., 1993), раније третирана као породични облик Бинсвангерове болести, али није повезана са васкуларним факторима ризика. Болест артерија је изазвана појединачном, "missense" мутацијом (заменом једне аминокиселине другом) на NOTCH 3 гену 19. хромозома, који кодира трансмембрански рецепторски протеин са значајним сигналним функцијама у току развоја. Артериопатија настаје постепено, изумирањем ћелија глаткомишићног слоја крвних судова и фиброзом зидова малих и средњих пенетрантних

артерија уз постепено сужавање њиховог лумена, облитерацију или тромбозу. На тај начин долази до снижења крвног протока и последичног оштећења беле масе хемисфера великог мозга, што се у виду хиперинтензитета види на T2 секвенци МР уз присуство лакунарних инфаркта, претежно у фронталној белој маси и базалним ганглијама.

Хипоерфузија- глобална мождана исхемија код cardiac arresta, као и ограничена исхемија у граничним васкуларизационим областима између три велике церебралне артерије могу довести до деменције.

У литератури можемо пронаћи појмове који се користе у контексту објашњења когнитивног оштећења условљеног цереброваскуларним болестима (Нугг и сар., 2007):

**Деменција после можданог удара** (post stroke dementia) – Односи се на све деменције које се јављају након можданог удара (Leys и сар., 2005). Клиничка одређења овог подтипа васкуларне деменције подразумевају демографска обележја, факторе ризика за настанак можданог удара, удружену патологију са АБ и неуроимидинг обележја. Присуство можданог удара двоструко повећава ризик за настанак деменције. Битно је и истаћи да деменција после можданог удара често има акутан почетак (Pasquier и Leys, 1997) и не мора да јој предходи благо когнитивно оштећење, поготово ако су у питању деменција код стратешки постављених инфаркта (Tatemichi и сар., 1992).

**Церебрална амилоидна ангиопатија** (cerebral amyloid angiopathy) – Реч је о микроангиопатији коју обележавају поновљена или вишеструка мождана крварења, исхемијски мождани удар и когнитивни пад. Амилоидна ангиопатија се често среће код пацијената са Алцхајмеровом болешћу и скоро сви случајеви ове болести имају и церебралну амилоидну ангиопатију.

**Мешовита АБ и цереброваскуларна болест** (mixed Alzheimer's disease with cerebrovascular disease) – Истовремено присуство васкуларне и дегенеративне патологије може заједно допринети настанку когнитивног оштећења, испољавајући се у форми тзв. "мешовите деменције". Мешовита деменција дели неколико заједничких васкуларних фактора ризика као што су: хипертензија, атеросклероза, исхемијска болест срца, хиперхомоцистеинемија, пушење, дијабетес меллитус и хиперхолестеролемија.

**Тихи инфаркти** (silent infarcts) – Тихи инфаркти могу бити присутни без клиничког корелата, повезани су са већим ризиком од последичне деменције и јављају се у око 20% популације (Longstretch и сар., 1998).

**Леукоарајоза** (leukoareosis–термин, Nachinski,1987) се односи на абнормалности беле масе које се виђају на неуроимидинг методама и подразумева хиподензитет перивентрикуларне беле масе видљиве на ЦТ, а на T2-секвенци МР се приказује у виду хиперинтензитета сигнала истих, често ширих области перивентрикуларне беле масе. Промене перивентрикуларне беле масе нису специфичне и нису искључиво повезане са исхемијом, па се могу наћи и код здравих испитаника, код АБ, али и код других поремећаја као што је синдром имунодефицијенције, вирусне и аутоимуне болести. Неколико основних фактора ризика су откривени, а то су хипертензија и старији узраст. Тренутно, леукоарајоза сматра се делом процеса људског старења, али су ови под већим ризиком од могућности појаве можданог удара односно развоја васкуларно когнитивног оштећења (Pantoni, 2007).



Патолошке промене у перивентрикуларној белој маси чине демиелинизација, губитак аксона и олигодендроцита са пратећом глиозом. Хиперинтензитет беле масе, првенствено, ремети функционисање субкортико-фронталних функција што се испољава губљењем егзекутивне контроле менталних функција, опадањем психомоторне брзине и одложеног памћења (Barber, 2000).

**Васкуларно когнитивно оштећење без деменције** (vascular cognitive impairment no dementia VCIND) - рано или благо когнитивно оштећење цереброваскуларног порекла (Rockwood, 1999), а степен когнитивног оштећења обично не достиже дијагностички критеријум за деменцију (Ingles, 2002). Васкуларно когнитивно оштећење без деменције је повезано са супкортикалном исхемијском васкуларном деменцијом или ВаД након можданог удара. Сматра се да је стопа инциденце VCIND око 26.9% 3 месеца након можданог удара (Serrano, 2007). Јавља се пад у егзекутивним функцијама и визуелном памћењу, а оштећења у егзекутивним функцијама су често повезана са хиперинтензитетима беле масе. Такође су забележени дефицити на мерама когнитивне флексибилности, вербалног присећања и препознавања. Рана дијагноза и адекватна интервенција код ових болесника може побољшати прогнозу, иначе благо когнитивно оштећење цереброваскуларног порекла може напредовати у деменцију (Stephan, 2009). Досадашње студије су углавном биле фокусиране на васкуларне деменције, док резултати истраживања васкуларно когнитивног оштећења - без деменције остају релативно ограничени. Патолошки фактори за појаву VCIND нису у потпуности утврђени, и методе за рану дијагнозу недостају.

### ***2.2.2. Епидемиологија когнитивних оштећења након можданог удара***

Студије су показале да је до 64% особа које су искусили мождани удар имају неки степен когнитивних оштећења (Pohjasvaara, 1997), а велики број до трећег месеца развије деменцију Tatemichi ТК, 1992. Насупрот томе, постморталне патолошке студије указују да је до 34% случајева деменције показују значајну васкуларну патологију (Knopman DS, 2003). То условљава и данашњи став који се среће у литератури да је васкуларно когнитивно оштећење спремно да постане тиха епидемија 21. века (Roman GC, 2002). Процентуална заступљеност ВаД у односу на остале деменције у свету се у различитим студијама креће од 9% (Kase, 1989) до 59.9% (Hasegawa, 1979) што се може објаснити и методолошким разликама у истраживањима, различитој учесталости васкуларних фактора ризика у разним регионима, али и у недостатку јасно дефинисаних критеријума дијагностике, који су се током времена мењали и усавршавали. Иако постоје оволике разлике, резултати свих студија су конзистентни по питању преваленце и ВаД је према налазима већине епидемиолошких студија друга по учесталости јављања у земљама западне Европе и у Сједињеним Америчким Државама (Chui, 1992; Kopko, 1997), а у појединим земљама као што су Јапан, Русија, Финска, Венецуела најчешћи је облик деменције (Roman, 2002; Ikeda, 2001). Преваленца у општој популацији код особа старијих од 65 година се процењује на око 1- 4 %, док у свим старосним групама ВаД чини око 20% свих деменција (Ballard и сар., 2000), чешћа је код мушкарца (Rosa, 1999).

Морталитет ВаД је већи него морталитет АБ (Tatemichi, 1994). Међу обдукованим болесницима са деменцијом у око 15% се налази ВаД, а у још око 15% комбинација ВаД и патологије АБ (O'Brien, 1988). Због већег морталитета преваленца ВаД би могла да буде

потцењена, па су вршена и испитивања инциденце. Годишња инциденца у разним проспективним студијама особа у сенијуму показује вредности од 630 до 1200 на 100.000 особа у старијем животном добу (Leys, 1998). Док се стопа јављања АБ дуплира на сваке 4 и по године, стопа ВаД се дуплира на сваких 5,3 година (O'Brien, 2006).

Појава деменције након можданог удара варира од 14-32%, док се за период од три године та стопа креће од 20%, а за период од 5 година 33% (Barba, 2002; Henon, 2001). У Фрамингхамској студији, стопа деменције код особа које имају историјат можданог удара је отприлике двострука у односу на групу пацијената без историјата можданог удара (Ivan и сар., 2004), док васкуларно когнитивно оштећење - без деменције након можданог удара може бити још учесталије (Bowler, 2004; Henon, 2001). Према Канадској студији преваленца васкуларног когнитивног оштећења - без деменције, расте са старашћу и износи 14/1000 за групу стару 65-74 година и 38/1000 за групу стару преко 85 година (Rockwood и сар., 2000). Преваленца деменције 3 месеца после исхемичког можданог удара је 26,3% код болесника старијих од 60 година, односно 9 пута је виша него код контролних субјеката одговарајућег узраста и пола. Четири године после првог лакунарног инфаркта, 23,1% болесника развије деменцију, што је 4 до 12 пута више од контрола. Ипак, не може се у сваком случају когнитивни пад приписати можданом удару - потребно је да постоје докази о постојању деменције, цереброваскуларне болести и могућој каузалној повезаности између њих, односно да се деменција јави у интервалу од 3 месеца после можданог удара. Неки болесници се најпре опораве да би се после наведеног периода развила клинички јасна слика деменције, или се когнитивни пад јави акутно после можданог удара. Исхемичне лезије мозга могу да изазову, допринесу или само коегзистирају са когнитивним променама. У великој лонгитудиналној студији (Ross, 1999) налази 23% васкуларно когнитивног оштећења било је резултат промена на великим крвним судовима, 50% на малим крвним судовима, а 16% њихова комбинација. Испитујући узорак са инфарктима малих крвних судова налази се лакунарно стање у 85%, а Бинсвангер синдром у 15%, док су пацијенти са лакунарним типом мултиинфарктне деменције (n=39), у 51% имали појединачне, а 49% мултипле инфаркте на СТ-у (Gorelick, 1992). Међу пацијентима са мултиинфарктом деменцијом 12% је имало екстензивне промене беле масе. Анализирајући ове податке може се закључити да се лакунарно стање односно мултипле лакуне препознаје као најчешћи узрок васкуларно когнитивног оштећења удружен са болестима малих крвних судова.

### ***2.2.3. Фактори ризика за настанак васкуларног когнитивног оштећења***

Когнитивна оштећења услед цереброваскуларне болести могу у извесној мери да се побољшају, а васкуларна деменција да се спречи ако васкуларни фактори ризика буду под контролом и мождани удар се не понови (Erkinjuntti, 2004). Стога стратегије које се фокусирају на превенцију и идентификацију фактора ризика за настанак когнитивног оштећења повезаног са цереброваскуларном болести треба да буду приоритет у здравственим циљевима.

Када су у питању социодемографска обележја бројна истраживања су установила да су водећи фактори ризика за васкуларно когнитивног оштећења након можданог удара старији узраст (Censori, 1996; Pohjasvaara, 1998), припадност одређеној раси (чешће азијати и црнци) полу (чешће мушки пол) (Ruitenberg, 2001), мада у неким студијама није установљена веза

између припадности одређеном полу и когнитивног оштећења након можданог удара, првенствено деменције (Censori, 1996; Pohjasvaara, 1998; Tatemichi, 1992). Често се у литератури налази да је низак образовни ниво независан предиктор деменције након можданог удара (Madueriga, 2001; Rasquin, 2004).

Кардиоваскуларни фактори ризика који укључују дијабетес, хипертензију, хиперлипидемију, недовољну физичку активност, пушење веома су распрострањени и повећавају ризик од когнитивног опадања и деменције (Knorman, 2003, Das, 2007). Издваја се артеријска хипертензија као веома важна међу васкуларним ризико факторима, како систолни тако и дијастолни крвни притисак, као и дужина трајања хипертензије, те осцилације крвног притиска (Skoog, 1996; Beason-Held, 2007). Дијабетес мелитус, фибрилација преткомора и инфаркт миокарда су се такође показали као независни фактори ризика за деменцију након можданог удара (Censori, 1996; Gorelick, 1993; Luchsinger, 2007). Шећерна болест је присутна код 20% пацијената оболелих од ВаД, а највећи ризик од настајања ВаД постоји код инсулин зависног дијабетеса.

Хипоксично исхемијски поремећаји, као што су епилептични напади, сепса, кардијалне аритмије и урођене срчане мане су независно повезане са повећаним ризиком од настанка деменције након можданог удара (Desmond, 2002a; Pohjasvaara, 2000). Stewart и сарадници, 2007 указали су на корелацију нивоа холестерола у серуму и раних фаза деменције. Према Solomonu, 2007 тај однос између укупног холестерола у серуму и деменције изгледа да је специфичан. Високи холестерол у серуму у средњем добу је фактор ризика за каснију деменцију, али смањење нивоа холестерола у серуму након средњег доба може се одразити на текуће процесе болести и може представљати фактор ризика за каснија когнитивна оштећења.

У факторе ризика убраја се и прекомерна употреба алкохола док постоје аутори који умерену конзумацију сматрају потенцијално корисном (Gu, 2014). Присуство когнитивног оштећења пре можданог удара, потврђено на стандардизованим упитницима, такође је повезано са већим ризиком за настанак деменције три месеца након можданог удара (Woo и сар., 1992) и три године након можданог удара (Desmond и сар. 2000). Свакако, треба истаћи да удруженост већег броја васкуларних фактора ризика може бити много значајније за настанак когнитивног оштећења, него било који индивидуални фактор (Sachdev и сар., 2006).

Од показатеља неурорадиолошких обележја, као предиктор деменције након можданог удара је присуство тзв. "тихих инфаркта", (Desmond и сар., 2000; Henon и сар., 2001). Што је дужи период између можданог удара и процене когнитивног оштећења то је њихов утицај већи. Soega и сар., 2001 су закључили да су "тихи инфаркти" били повезани са деменцијом након можданог удара у трећој, али не и у другој години од можданог удара, док су (Pencire и сар., 1997) показали да је присуство "тихих инфаркта" независно било повезано са деменцијом након годину дана од можданог удара, али не и месец дана или шест месеци након можданог удара. Локализација, број и запремина исхемичног можданог удара имају битан утицај на настанак когнитивних оштећења. Највећа вероватноћа појаве ВаД постоји ако су инфаркти локализовани у стратешки значајним зонама као што су доминантни таламус, ангуларни гирус и бела маса фронталног режња. ВаД је чешћа код инфаркта локализованих у сливу задње и предње мождане артерије са леве стране (Tatemichi, 1993).

Глобална церебрална атрофија је значајан фактор који утиче на пад когнитивног постигнућа, нарочито после можданог удара (Desmond и сар., 2000; Linden и сар., 2004). Веома је учестала атрофија медијалних делова темпоралних режњева како код пацијената са можданим ударом који су већ развили деменцију, али може бити присутна и код пацијената са можданим ударом без деменције (Henon и сар., 1998). Атрофија медијалних делова темпоралног режња јасно диференцира пацијенте са деменцијом од оних који немају деменцију насталу након првог исхемичког можданог удара, чак и када се искључе пацијенти који су имали одређени степен когнитивног оштећења након можданог удара (Ballard и сар., 2004). Старији пацијенти који нису развили деменцију након можданог удара (са умереном до знатном атрофијом медијалних делова темпоралних режњева) имају знатно лошије постигнуће у домену учења, призивања вербалног материјала, визуелне репродукције, слагања коцки и менталне брзине (Jokinen и сар., 2004). То наводи на закључак да је атрофија темпоралних режњева повезана са лошијим мнестичким постигнућем и визуелно-спацијалним функцијама, док су вербалне и егзекутивне способности очуване (Pasquier и Leys, 1997).

Промене односно лезије беле масе повезане су са настанком когнитивних поремећаја након можданог удара (Tang и сар., 2004). Тежина промена беле масе корелира са тежином когнитивног испада, али ту постоји доста пратећих удружених фактора, као што је церебрална атрофија, лакунарни инфаркти, и поновљени мождани удар, која је чешћа код пацијената са променама беле масе (Pasquier и Leys, 1997). Још увек није јасно дефинисано који су когнитивни домени захваћени, али је повезаност између когнитивног и функционалног пада изражена (Bowler, 2007). Лезије беле масе постоје често и код свих других врста деменција тако да вероватно представљају водећи узрок когнитивних поремећаја (Nachinski, 1992). Према NINDS-AIREN критеријумима за дијагнозу васкуларне деменције изоловане промене беле масе могу да доведу до деменције уколико је захваћено више од 25% укупне запремине церебралне беле масе, ова цифра је, међутим, арбитрарна. Дефинисани радиолошки лакунарни инфаркти, атрофија левог фронталног режња као и инфаркт у таламусу повезани су са лошијим когнитивним постигнућем (Mok и сар., 2005).

Лакунарни инфаркти имају типично фронтосупкортикални профил когнитивног оштећења, при чему је доминантно оштећење егзекутивних функција. Лезије у префронталним супкортикалним круговима су повезане и са оштећењем у вербалној флуентности, егзекутивним функцијама (способности секвенцирања, планирања, организације, иницијације и промене различитих задатака) (Tierny, 2001). Дисегзекутивни синдром се предлаже као део когнитивног профила који може да разликује васкуларну деменцију од Алцхајмерове болести (O'Brien, Erkinjuntti и Reisberg, 2003). Бројне студије истичу значај оштећених егзекутивних функција код васкуларне деменције (Ingles и сар., 2007), али много је и оних који сматрају да егзекутивна дисфункција није специфична за све типове васкуларног когнитивног оштећења (Ingles и сар., 2002; Stephens, 2004; Graham и сар., 2004; Royal & Roman, 2000). Све је више новијих проспективних неуропсихолошких и на аутопсији заснованих студија које доводе у питање употребу дисегзекутивног синдрома као дијагностичког знака за васкуларну деменцију (Reed и сар., 2007). Иако дисегзекутивна функција можда није карактеристична за све подврсте васкуларног когнитивног оштећења, ипак представља водеће обележје супкортикалне исхемијске васкуларне болести (Price, 2005),

укључујући њену најчешћу манифестацију као што је супкортикална васкуларна деменција (Erkinjuntti, 2000).

Оштећења у левој хемисфери (Tatemichi и сар., 1992), супратенторијалне лезије (Barba и сар., 2000), инфаркти у територији антериор и постериор церебралних артерија (Barba и сар., 2000; Linden и сар., 2004), вишеструки инфаркти (Lin и сар., 2003; Pohjasvaara и сар., 1998) и ”стратешки постављени инфаркти” (Ott и сар., 1993) су повезани са већим ризиком за настанак деменције након можданог удара. Већу вероватноћу да ће развити деменцију после можданог удара имали су пацијенти са инфарктима у зони великих артерија, него пацијенти који су имали мождани удар који је настао као последица оклузије малих крвих судова (Desmond, 2000). С друге стране, у Фрамингхамској студији пацијенти са инфарктима у зони великих крвних судова, лакунарним инфарктима и инфарктима непознатног порекла су имали већи ризик од деменције након можданог удара, него кардиоемболијски инфаркти. Тешкоће у интерпретацији резултата чини степен преживљавања јер је он најмањи код оних можданих удара који воде тежем дефициту, а то су управо пацијенти који имају највећу вероватноћу да развију деменцију након можданог удара (Censori, 1996).

Тип можданог удара (исхемички или хеморагични) не утиче на степен когнитивних промена након можданог удара (Linden и сар., 2004; Pohjasvaara и сар., 1998).

Други могући фактори ризика су: мигренска главоболља, атријална кардијална анеуризма, пролапс митралне валвуле, вештачке валвуле, стентови, недостатак физичке активности, АПО Е4 генотип, употреба кокаина, ренална болест, депресија, психички стрес, нижи ниво едукације, професије везане за излагање пестицидима, хербицидима, штетном дејству течне пластике и гуме.

Неуропатологија васкуларног когнитивног оштећења не подразумева искључиво јасно дефинисане инфаркте, већ је пре вероватан један низ процеса који су повезани са исхемијом. Неинфарктна исхемија је прихваћена као интегрални део процеса болести који утиче и на испољавање и на исход: нпр. снажна повезаност између узраста и деменције након можданог удара може да укаже на присуство ранијих инфаркта и неинфарктних исхемија (Sachdev, 2006). Путем методе магнетне резонанце могу се регистровати промене које се шире иза видљивих граница леукоарајозе и ове врсте промена показују знатно снажнију повезаност са когницијом, него леукоарајоза сама по себи (O’Sullivan, 2004). Исхемија може такође да допринесе настанку мешовите деменције истичући неуропатолошке промене код Алцхајмерове болести.

#### ***2.2.4. Значај локализације лезије на васкуларно когнитивно оштећење***

Питање значаја локализације мождане лезије у развоју когнитивног оштећења је неминовно, с обзиром да је позната веза између одређених структура ЦНС-а и психичких функција.

Непосредно након појединачног стратешки постављеног инфаркта, у одређеним можданим подручјима као што су ангуларни гирус, каудатусу, глобусу палидусу, ”basal forebrain-у” и хипокампусу, развија се васкуларно когнитивно оштећење. Врло често имају карактеристични когнитивни профили за дату локализацију. Нпр. инфаркт у пределу гируса ангулариса је повезан са наглим почетком флуентне дисфазије, визуелноспацијалном



дезоријентацијом, аграфијом и губитком памћења који може бити погрешно протумачен као АБ (Benson и сар., 1987).

Такође васкуларно когнитивно оштећење може настати и као резултат кортикалне мултиинфарктне деменције, коју је описао Хачински (Hachinski, 1974), због кумулативног ефекта неколико кортикалних инфаркта различите величине и броја. Неуропсихолошки профил мултиинфарктне деменције ће бити условљен локализацијом лезије у зависности од зоне иригације великих крвих судова. Па тако могу наступити афазиа, апраксија, депресија, визуелно-спацијални дефицити, левострано просторно занемаривање, апрозодија и визуелно-моторни дефицит. Такође, може се јавити и клиничка слика психозе и конфузности, психомоторне узнемирености, визуелних халуцинација и поремећаја вида, амнезије, аномије и визуелних сметњи (Павловић, 2002). Инфаркт у пределу фронтално субкортикалних путева може бити удружена са неуродегенеративним променама, које могу наступити случајно (Royall и Roman, 2000).

Повећана сензитивност методе магнетне резонанце је довела до могућности регистрације промена беле масе ЦНСа, познате као леукоарајоза код преко 90% старијих пацијената (De Leeuw и сар., 2001). Когнитивни домени који су захваћени леукоарајозом нису јасно утврђени, али је повезаност између когнитивног функционалног пада изражена (Bowler, 2007).

Заступљеност когнитивних оштећења која су настала као резултат болести малих крвних судова су различите у клиничким студијама и крећу се од 36-67% (Chui, 2007). Међу њима је најчешћа лакунарна деменција која чини 30% свих васкуларних деменција. Код лакунарног статуса присутно је 10-15 инфаркта у дубоким структурама хемисфера мозга, а деменција је 4-12 пута чешћа него код здравих испитаника, нарочито када су лакуне локализоване у фронталном режњу (Loeb и сар., 1992; Longstretch и сар., 1998). Неуропсихолошки профил код лакунарне деменције је типичан фронтно-супкортикални профил когнитивног оштећења, при чему су доминантна обележја дисегзекутивног синдрома. Присутна су оштећењем у вербалној флуентности, егзекутивним функцијама (способности секвенцирања, планирања, организације, иницијације и промене различитих задатака) (Tierney и сар., 2001), повећаним ризиком од можданог удара и деменције и бржим когнитивним падом, чак и када су контролисани други фактори ризика. Поједине студије наводе да дисегзекутивни синдром представља специфичност когнитивног профила VCI који га разликује од дегенеративних деменција (O'Brien и сар., 2003; Ingles и сар., 2007). Међутим друге студије иако наводе да су оштећене егзекутивне функције и нарочито апстрактно мишљење карактеристични за VCI, не слажу се у значају егзекутивне дисфункције, с обзиром да она није специфична за све подтипове васкуларног когнитивног оштећења (Graham и сар., 2004; Royal и Roman, 2000; Ingles и сар., 2002; Stephens и сар., 2004). Потврда за овакав став долази од новијих проспективних неуропсихолошких и на аутопсији заснованих студија где су когнитивни ефекти болести церебралних малих крвних судова били различити и без могућности за јасно раздвајање, што доводи у питање употребу дисегзекутивног синдрома као дијагностичког знака за васкуларну деменцију (Reed и сар., 2007). Иако дисегзекутивна функција није специфична за све типове васкуларног когнитивног оштећења, представља водеће обележје супкортикалне васкуларне деменције (Erkinjuntti и сар., 2000; Price и сар., 2005). Васкуларне промене као што су лезије беле масе постоје често и код свих других врста деменција тако да

вероватно представљају водећи узрок когнитивних поремећаја (Nachinski, 1992).

### ***2.2.5. Дијагностичке могућности за васкуларно когнитивно оштећење***

Као што је напоменуто на почетку уводног излагања велики значај у дијагностиковању и квантитативном и квалитативном процењивању когнитивних поремећаја након исхемичног мозданог удара имају неуропсихолошка тестирања. Због ограничења ове методе као што је зависност резултата од адекватне сарадње испитаника, као и сложеност и дуготрајност неуропсихолошких тестова постоје стална истраживања са циљем доказивања успешности једноставних и објективних метода у процени когнитивних поремећаја. Новије студије (Parra, 2012) сугеришу комбиновање неуропсихолошких и неурофизиолошких показатеља како би се омогућило рано откривање когнитивног оштећења васкуларног порекла, а тиме и благовремено и адекватно лечење.

#### ***2.2.5.1. Неуророрадиолошки параметри***

Неуроимицинг методе компјутеризована томографија (СТ) и магнетна резонанца (MRI) незаменљиви су у утврђивању постојања цереброваскуларне болести а самим тим и васкуларне деменције и њиховог разликовања од других врста деменције (Small, 2002). За разлику од дегенеративних деменција код деменција након инфаркта постоји јасна корелација између опсега церебралне атрофије (деструкције) и степена глобалног когнитивног оштећења. С друге стране не постоје карактеристични знаци за васкуларну деменцију на неуроимицинг методама, а лезије могу бити велики територијални инфаркти, појединачни стратешки постављени инфаркти, лакуне (обично у фронталној белој маси или базалним ганглијама, па све до болести малих крвих судова (тзв. леукоарајозе) са екстензивном леукоенцефалопатијом. Да би појаснили клиничке и неуроимицинг корелате установљени су NINDS-AIREN неуроимицинг критеријуми 1993. године да би обезбедили конзистентност и униформност дијагнозе ВаД (Roman и сар., 1993).

Испитивања церебралне циркулације и метаболизма мерењем регионалног церебралног протока крви (rCBF), метода фотонске емисионе томографије (SPET) и позитронске емисионе томографије (PET) показују код деменција инфарктне етиологије значајну редукацију церебралног протока крви и метаболизма. Ова редукација корелира са тежином деменције, али има мултифокални карактер и нема константан и специфичан образац.

#### ***2.2.5.2. Класична електроенцефалографија EEG***

Код цереброваскуларне болести у литератури се реферише постојање патолошких налаза код 40-70% болесника. Студије које су се бавиле еег налазима код васкуларне деменције углавном су утврђивали разлике у односу на дегенеративне деменције (Erkinjuntti T, 1988; Moretti, 2014; Al-Qazzaz, 2014) или су их поредили са резултатима на неуропсихолошким тестовима (Roberts, 1978, Partanen, 1997). Приликом поређења еег налази груписани су у категорије, нормалан, ексцесивна бета активност, тета активност преобладава, делта активност преобладава. Нормалан налаз или ексцесивну бета активност била је код 33%, преобладава тета активност 61% а делта активност преобладава само 6%. Значајна разлика у односу на дегенеративне деменције је у учесталости налаза фокалних успорења који је био 74%, док је код не васкуларних деменција свега 17% (Roberts и сар. 1978).

### *2.2.5.3. Квантификована EEG*

Уопште код цереброваскуларне болести постоји 80-90% патолошких кЕЕГ налаза што је знатно више него код класичне ЕЕГ. Сензитивност и специфичност кЕЕГ у детекцији исхемичних церебралних промена веома је висока, а могуће је и праћење еволуције болести. Иако веома осетљива у погледу откривања промена, кЕЕГ налази су неспецифични што се тиче етиологије тако да на основу самог кЕЕГ налаза не може се утврдити да ли је узрок нпр исхемија или хеморагија. Пад у снази алфа активности и пропратни пораст тета и делта активности у корелацији су са степеном деменције. Код пацијената са деменцијом инфарктне етиологије постоји више тета и мање алфа активности у односу на групу здравих испитаника сличне старостне доби, а више делта и мање алфа у односу на дегенеративне деменције сличног нивоа глобалног когнитивног оштећења (Sloan и Fenton, 1993). Поједини аутори налазе пораст тета и делта активности уз релативно очуваност алфа активности која задржава своју правилну топографску дистрибуцију са максимумом изнад задњих региона главе (Rosen и сар., 1993), док код дегенеративних деменција долази до паралелног губитка алфа активности.

### *2.2.5.4. Когнитивни евоцирани потенцијали*

У истраживањима когнитивних функција снимање П300 неурофизиолошке компоненте има посебно место (Gironell, 2005). Код болесника са васкуларно когнитивним оштећењем најконзистентнији налаз је продужење П300 латенце која се у многим студијама често помиње као показатељ когнитивног пада (Egerházi, 2008). Продужење П300 латенције налаз је код пацијената како васкуларне и Алцхајмерове деменције, и код пацијената са церебралном атрофијом. Озбиљност деменције је у позитивној корелацији са продужењем П300 латенце, а ово продужење је независно од врсте деменције (Egerházi, 2008). Средња вредност Н1-П2 као и П3 амплитуде је битно нижа него у контролној групи али само у неким радовима достиже статистички значајну разлику (Tachibana и сар., 1991). Слични резултати продужења П300 латенци налазе се и код других аутора уз такође постојање продужења средње Н2 латенце, са 38% патолошких појединачних вредности (Neshige и сар., 1988). Корелација продужених П300 латенци са резултатима стандардних неуропсихолошких тестова даје још једну потврду њиховог значаја у откривању благих когнитивних промена и спречавање евентуалне прогресије у деменцију (Parrá, 2012).

## **2.3. Когнитивни евоцирани потенцијали КЕП**

Откриће енглеског неурофизиолога Gray Waltera 1964. отворило је пут ка објективизацији стања когнитивних функција. Он је приметио негативно померање ЕЕГ (електроенцефалографске) активности за време од једне секунде између упозоравајућег сигнала и самог циљног стимулуса који захтева брз моторни одговор. Ова појава је названа CNV-Contingent Negative Variation (Walter, 1965) и заправо представља први описани когнитивно евоцирани потенцијал - КЕП. Након поновљених испитивања постало је јасно да се оваква електрична активност јавља током очекивања и предвиђања наступајућег стимулуса те се тако јавила узбудљива идеја да је први пут једном електрофизиолошким методом регистрована „мисао“ пацијента.



Међутим, тек са развојем математичких модела издвајања одређених сигнала из хиљаду пута веће спонтане ЕЕГ активности (односно усредњавањем сигнала) омогућено је откриће евоцираних потенцијала. Они представљају електричну активност структура ЦНС која је изазвана (евоцирана) неким стимулусом (егзогени потенцијали), односно догађајем (ендогени потенцијали). Ова специфична “изазвана” активност је веома ниске амплитуде, измешана и прекривена спонтаном активношћу мозга. Из тог разлога у стандардном ЕЕГ запису се веома тешко могу разазнати ЕП на појединачне стимулусе. Данас се стандардно за регистрацију ЕП користи метода усредњавања (може се схватити и као сложена варијанта израчунавања просека, просечан одговор) којом се врши издвајање ЕП из ЕЕГ записа тако што се електрична активност мозга везана за стимулус појачава, а остала, за стимулус невезана активност се слаби. Последњих неколико деценија истраживачки рад је посвећен детекцији, квантификацији и физиолошкој анализи ових дискретних ЕЕГ промена које су у вези са посебним догађајем. Они дају нове могућности у разумевању комплексних можданих функција, нормалних и патолошких које су биле недодирљиве у класичним неурофизиолошким парадигмама.

### ***2.3.1. Физиолошка основа евоцираних потенцијала***

Евоцираним потенцијалима региструју се промене биоелектричне активности мозга које настају као последица простирања и обраде сигнала у структурама мозга човека. Основна биоелектрична активност мозга је стално варирање потенцијалне разлике која се може регистровати између различитих тачака. Претпоставља се да су узрок ове активности потенцијали вертикално орјентисаних пирамидалних неурона неокортекса. Постсинаптички потенцијали су стално променљиви због промене мембранског потенцијала услед ексцитаторног и инхибиторног утицаја бројних синапси у паренхиму мозга (Ђурић, 2002). Могу се регистровати на површини поглавине због истовремене активације већег броја ћелија кортекса. Посматрано морфолошки, асцедентни ретикулоактивациони систем (РАС) је структура најодговорнија за настанак можданих таласа јер поседује спонтану активност неурона коју својим таламо-кортикалним везама преноси на кортикалне неуроне, делујући тако као “ пацемакер” у настанку основне биоелектричне активности мозга (Ђурић, 2002). Сваки стимулус који је надпраговог интензитета, односно који је у стању да изазове иницијалну деполаризацију неурона може довести до појаве нервних импулса односно ширења таласа деполаризације дуж нервних влакана. Познато је физиолошко правило да један стимулус не може да надражи само једно нервно влакно и изазове појаву ширења његовог импулса, већ један стимулус изазива деполаризацију већег броја неурона што представља сигнал.

Пренос и обрада сигнала у нервном систему повезани су са биоелектричним променама које утичу на основну биоелектричну активност мозга. Управо ова појава је била полазна физиолошка основа за развој методе евоцираних потенцијала. Конструкција савремених уређаја који су у могућности да из шума електричне активности мозга издвоје усредњени талас- евоцирани потенцијал и истовремено обезбеде његово бележење, омогућила је практичну примену ове методе.

Још 1965 године Sutton и сар. иницирали су грубу поделу евоцираних потенцијала у односу на стимулус односно догађај који их изазива на егзогене или стимулус зависне и

ендогене односно стимулус независне потенцијале.

### ***2.3.2. Егзогени евоцирани потенцијали***

Стимулус зависни ЕП одређени су модалитетом и карактеристикама примењеног стимулуса, а релативно су независни од стања свести, степена интересовања и пажње, као и општег когнитивног ангажовања испитаника због чега се називају и егзогени евоцирани потенцијали. Сматра се да они одражавају степен функционалног интегритета структура и система ангажованих у примарној (нижој) обради стимулуса (Chiappa, 1990).

Егзогени евоцирани потенцијали изазвани су физичким стимулусима: аудитивним, визуелним и електричним. У складу са тим је и њихова подела у клиничкој пракси на основу модалитета стимулуса на три типа: аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла (BAERs), визуелни евоцирани потенцијали (VEP) и соматосензорни евоцирани потенцијали (SEP). Они одсликавају активност сензорних путева од периферних делова нервног система до примарног кортекса те се њиховим праћењем може одредити место и обим оштећења одређене структуре. Према латенцијама компоненте изазваног потенцијала класификују се као:

- компоненте кратке латенције (<30 ms)
- компоненте средње латенције (35-75 ms) i
- компоненте дуге латенције (> 110 ms).

### ***2.3.3. Ендогени евоцирани потенцијали***

Другу велику групу чине тзв. стимулус независни ЕП. Карактеристике и облик ових потенцијала не зависе битно од модалитета примењеног стимулуса, већ пре свега од стања свести/будности и пажње испитаника, као и од врсте задатка који испитаник треба да обави и његове информативне вредности за испитаника. Како ови потенцијали представљају резултат ендогене, унутар ЦНС активности, а како их је могуће регистровати чак и у одсуству непосредног спољнег стимулуса, они се називају и ендогени евоцирани потенцијали. Могу се добити применом различитих експерименталних ситуација (парадигми) а захтевају обављање одређених когнитивних активности те се стога називају когнитивни евоцирани потенцијали-КЕП. Овај термин биће кориштен у даљем тексту јер се сматра најадекватнијим преводом на наш језик, (у енглеској литератури користи се термин Event Related Potentials – ERP). Другим речима, ендогени потенцијали се разликују од егзогених по томе што значајно не зависе од физичких карактеристика стимулуса којима се изазивају (интензитет, фреквенција), већ од когнитивног стања испитаника, у првом реду од задатка, предходног искуства, пажње и очекивања (Ђурић, 2002; Vares, 2011). Они представљају фазне потенцијале, а региструју се најчешће снимањем помоћу скалп електрода. Сви когнитивни потенцијали имају таласе (компоненте) дуге латенце (више од 110мс) па се зову заједничким термином спори потенцијали (slow potentials). С обзиром да неурофизиолошки механизми који прате когнитивне процесе генеришу тзв. far- field потенцијале у мозгу, то је била полазна основа за повезивање ових потенцијала са вишим можданим функцијама.

Компоненте КЕП представљени су серијом позитивних и негативних таласа са широком

дистрибуцијом на скалпу, а обележени као таласи Н1, П1, Н2, П2, П3.... П и Н означавају поларитет амплитуде компоненте, а бројке 1, 2, 3 означавају редослед јављања компоненте. П означава да се ради о позитивној компоненти, а 300 да се она јавља 300 ms након појаве подражаја. Најранији талас настаје око 100 ms након стимулације и означен је као талас Н1 због негативне поларизације. Други талас настаје око 150 ms након стимулације, позитивног је поларитета и означен је као талас П1. Трећи настаје око 200 ms од стимулације, негативан је и означен као Н2.

За дефинисање појединих компоненти битни су следећи фактори: пик латенција, поларитет, редослед појаве, дистрибуција на скалпу, однос према параметрима стимулације, однос према понашању, разлике у оквиру популације или разлике код једног испитаника у зависности од појединих параметара (пол и старост испитаника, физичка активност...)

До данас растућа породица когнитивно евоцираних потенцијала представља практично једину неурофизиолошку методу за проучавање когнитивних процеса код здравих особа али и у клиничкој пракси.

### ***2.3.4. Компоненте когнитивно евоцираних потенцијала***

Компонента П300 регистрована током “oddball“ експерименталне парадигме, сличних је вредности као и реакционо време, па се може се закључити да компоненте когнитивних потенцијала које се региструју пре П300 одражавају један део евалуације стимулуса који се одвија раније пре генерисања П300 таласа.

#### ***2.3.4.1. Н2 компонента***

Од раних компоненти највећу важност има свакако негативни талас који се јавља 200 ms од стимулације (Н2 компонента) и повезана је са процесом сензорне дискриминације. Ова компонента састоји се из Н2а и Н2б таласа, при чему је прва субкомпонента највећа изнад паријетоокципиталних електрода и одражава пасивне односно предсвесне процесе дискриминације, а друга је највећа изнад вертекса и одражава процесе активне дискриминације. Н2а компонента или ММН се региструје када се јави један другачији стимулус у низу ранијих идентичних стимулуса, односно настаје неподударањем између новог стимулуса и трага у можданом памћењу који се односи на раније стимулусе. Веома добро се региструје у одсуству активне пажње (тзв. услови игнорисања када нпр испитаник гледа филм). Може да се изазове изостављањем стимулуса у низу регуларно распоређених визуелних стимулуса (Ritter, 1992). Манифестује се као негативан отклон потенцијала који почиње 100 ms после стимулуса и траје око 50-100ms. Сматра се да може и да прекрије Н1 талас када се другачији стимулус веома разликује од низа идентичних (Campbell, 2007). Према Natanen-у ММН одражава активност предсвесних (аутоматских) можданих процеса укључених у кодирање неслагања (engl.mismatch) између девијантног актуелног стимулуса и неуралне репрезентације претходног низа стандардних стимулуса тзв. меморијски трагови. Другим речима ММН се генерише када се не подударају сензорни улаз девијантног стимулуса и траг у можданом памћењу од стране физичких карактеристика стандардног стимулуса. Сматра се да доминантно учешће у генерисању ММН имају примарне и секундарне кортиклне регије. Посебно се издваја супратемпорални аудитивни кортекс као генератор аудитивног ММН.

N2б субкомпонента се јавља када су разлике које постоје између девијантног стимулуса и низа идентичних стимулуса веома важне за задатак и испитаник фокусира пажњу на стимулусе. За разлику од N2а таласа, он није много осетљив на разлике физичких карактеристика стимулуса већ је у вези са пажњом и могућностима дискриминације стимулуса. По овоме је сличан са P300 али промене вредности ова два таласа нису у корелацији, па се сматра да они ипак одражавају различите процесе когнитивне обраде стимулуса. Када је у питању одговор на циљне стимулусе у “oddball“ парадигми N2 талас састоји се највећој мери из N2б таласа. Латенца N2б таласа високо корелира са реакционим временом што није увек случај са латенцом P3 компоненте. Из свега наведеног треба издвојити посебан значај N2б-P3а комплекса који представља одраз процеса везаних за евалуацију информативног значаја стимулуса и селекцију евентуалног одговора. Овај комплекс одражава редирекцију пажње на промену у околини.

#### 2.3.4.2. N1 компонента

N1 компонента КЕП је негативан талас који се јавља између 90 и 200 мс од почетка стимулуса а настаје као одговор на стандардне стимулусе. У највећем броју случајева праћена је позитивним таласом P2 са којим чини једну целину па се често у литератури о КЕП говори о N1-P2 комплексу. Јавља се када се неочекивани стимулус презентује испитанику, а највеће амплитуде има над Cz електродом па се често назива и вертекс потенцијал. Генерише се у примарном аудитивном кортексу-Planum supratemporalis (Joutsiniemi, 1988; Aparecida, 2010). Сматра се да у највећој мери представља егзогени кортикални аудитивни изазвани потенцијал. Томе у прилог говори податак да се идентичан одговор може добити регистрацијом која не захтева никакву вољну и свесну активност од стране испитаника, тако да се овај одговор и не би могао сматрати когнитивним. Важно је напоменути и чињеницу да се његова амплитуда опоравља ако се промени нека од физичких карактеристика стимулуса. Тако да се данас сматра да је N1 у вези са реаговањем аутономног нервног система нпр. повећање проводљивости коже, успорење срчаног рада, периферна вазоконстрикција. Поред наведеног, бројне су и експерименталне парадигме које доказују ефекат селективне аудитивне пажње на N1-P2 комплекс. Ово испитивање захтева презентацију стимулуса са два или више улазних сензорних канала, а испитаник има задатак да обраћа пажњу на само један од њих. Први овакав експеримент су провели Hillyard и сар 1973 године и демонстрирали утицај селективне аудитивне пажње на N1, а уједно су приметили још једно негативно померање које је названо Nd талас од енглеског назива.

#### 2.3.4.3. Негативна разлика (Negative difference wave -Nd талас)

Hillyard и сар 1973 године су током експеримента испитаницима пуштали високофреквентне тонове на једно уво, а нискофреквентне на друго. Испитаници су имали задатак да детектују циљне тонове који су били само у једном уву и вишег тоналитета. Одузимањем N1 одговора на циљне стимулусе и N1 одговора на игнорисане тонове добије се Nd потенцијал. Латенца овог таласа почиње око 50 мс од стимулуса, али зависи од захтевности брзине одговора као и од тежине међусобног разликовања стимулуса. Уколико је разликовање стимулуса теже и почетак Nd таласа је каснији. ако је размак између стимулуса већи, почетак Nd таласа је каснији. Топографска дистрибуција Nd таласа зависи од

модалитета примењеног стимулуса што наводи на закључак да се процеси чији је он резултат одигравају у примарним и секундарним сензорним пројекционим регионима. Када је у питању аудитавни модалитет испитивања показују да се генератор налази у супратемпоралном аудитивном кортексу (Hillyard, 2011). С обзиром да Нд талас има различиту топографску дистрибуцију од Н1 таласа у зависности од експерименталних услова, то нас наводи на закључак о постојању 2 или више генератора за ове две компоненте. Неурофизиолошки значај ова два таласа везан је за селективну пажњу и о томе постоје 2 интерпретације. Према Hillyard и сар. Нд је одраз механизма, вероватно смештеног на субкортикалном нивоу који врши тзв. рану селекцију. На тај начин се врши одвајање и убрзава сензорно прецесирање циљних стимулуса. С друге стране, стимулуси које испитаник игнорише се одбацују или пригушују пре завршетка перцептивног процесирања. Овај механизам ране селекције везује се за промену трансмисије кроз сензорна релејна једра таламуса. Кортикални капацитети процесирања су тако заштићени од сензорног преоптерећења. Друга група истраживача идентификује негативну компоненту коју називају Pn procesing negativity, а одражава селекцију стимулуса током које се сваки улазни сигнал упоређује са већ постојећом репрезентацијом карактеристика стимулуса који се очекује (Naatanen, 1990). Треба напоменути да су ови аутори користили нешто измењену експерименталну парадигму при чему је главна разлика знатно дужи интервал између два стимулуса.

#### *2.3.4.4. Компонента Н4*

Компонента Н4 когнитивно евоцираних потенцијала је негативни талас који се региструје на скалпу око 400 ms након стимулације, а добија се када се усред секвенције семантички повезаних речи једна реч разликује. Користи се за испитивање језичких функција и семантичког памћења. Важна особина компоненте Н400 је утицај семантичких манипулација на њену амплитуду. Иако је добро позната веза компоненте Н400 и семантичке обраде, питање интерпретације те везе и даље је предмет расправе: ради ли се о "репроцесирању", претраживању меморије, да ли је Н400 везан само за језичне подражаје или не. Постоје разлике у амплитуди ове компоненте код деце са потешкоћама у језичкој обради од деце уредног језичког развоја (Rice, 2005).

#### *2.3.4.5. Компонента П4*

Представља позитивну компоненту која се јавља након П300 таласа. П400 се региструје изнад целе површине оба фронтална и оба паријетална режња, а највише су паријеталне амплитуде. Према Hillyard-у и Picton-у П4 потенцијали се односе на повећано залагање у обради стимулуса који су важни за понашање или се тешко разликују (Hillyard, 1987a)

#### *2.3.4.6. CNV - Contingent Negative Variation*

Користи се као метода за испитивање предвиђања и ишчекивања. Добија се код јављања одређеног сигнала који најављује долазак циљног стимулуса који захтева неки вид одговора испитаника. Током ишчекивања циљног стимулуса долази до спорог пораста негативности на вертексу. Код CNV потенцијала (као и код П300 потенцијала) може да се користи користи ГО-



НОГО варијација код које се користе две врсте стимулуса: ГО - С1, при чему испитаник треба да одреагује након циљног стимулуса (С) и НОГО - С2, након ког испитаник не треба да реагује на циљни стимулус (С), тј. треба да га игнорише. ГО сигнал се јавља ређе од НОГО сигнала што има за циљ да повећа когнитивну ангажованост испитаника.

#### *2.3.4.7. BP Bereitschaftspotential - номенцијал спремности*

Ради се о негативној компоненти која се јавља у периоду између једне и две секунде који претходи почетку моторне активности. контроверзно је да ли се ради о класичном когнитивном евоцираном потенцијалу. Ипак, вероватно је да БП одражава допринос премоторне регије и примарног моторног кортекса у планирању вољног покрета (Савић и Белкић, 1998).

П300 ММН и Н400 су три компоненте које су издвојене као најзначајније за клиничку примену, према препорукама о регистрацији, анализи и примени КЕП (Duncan, 2009).

#### *2.3.4.8. Компонента П3 (П300)*

Позитиван талас који се јавља између 300 и 500 мс након стимулације, а највеће амплитуде региструју се изнад централних и паријеталних региона коре великог мозга. Први пут је описан од стране Sutton-а и сарадника 1965. године. П300 потенцијал (такође познат као П3 или П3б) се добија када се пажња усмери на сигнал који се ретко јавља, а који има одређену мотивациону или емоционалну важност за испитаника. За добијање оваквог одговора најчешће се захтева од испитаника да у низу стимулуса препознају тзв. циљне стимулусе који се разликују по некој карактеристици (нпр. јачина, дужина трајања), а јављају се мањом вероватноћом од стандардних. Ова експериментална парадигма зове се “oddball” парадигма и најчешће се користи за изазивање П300 потенцијала. Поред пажње испитаника за изазивање овог потенцијала битан је и степен важности стимулуса и неизвесност појаве циљног стимулуса што се постиже његовим ређим јављањем у односу на остале стандардне стимулусе.

Сматра се да је компонента П300 когнитивни неуроелектрични индикатор активности ЦНС-а (Regan 1989) која укључује обраду нових информација када се пажња усмерава на ажурирање меморијске представе (Polich, 1996). П300 латенција се може сматрати као мера релативног трајања процеса евалуације стимулуса, која представља горњу границу времена категоризације и евалуације стимулуса (Coles, 1995), или време које је потребно за алокацију ресурса и ажурирање меморије. То је ендогени одговор на постављени задатак који није изван, тј. одговор добијен на циљне стимулусе (Ђурић, 2002). Касни потенцијали се користе за изучавање више модалитета когниције, али најчешће везано за меморију и пажњу. У најужем смислу, талас П300 показује индекс мождане активности, која је потребна за освежавање радне меморије, односно када се ментални модел стимулуса из околине прилагођава актуелном стању (update). Последњих 20-ак година истраживања П300 потенцијала су веома интензивна и недвосмислено показују да П300 КЕП има довољно велику амплитуду, довољно дугу латенцу, региструје се под релативно једноставним експерименталним условима, поуздан је и репродукцибилан те је из тих разлога и клинички најчешће примењив (Alexander, 1994). Бројна испитивања спроведена на здравим испитаницима, издвојили су латенцу П300 као важан неурофизиолошки параметар који

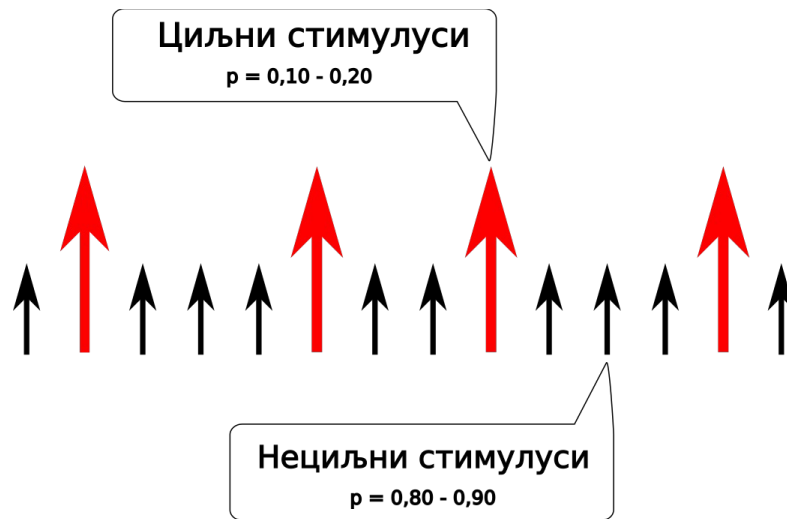


корелира са брзином когнитивних процеса. И остале компоненте, пре свега Н2 талас могу такође представљати корелате когнитивне обраде стимулуса. На основу тих запажања закључило се да би правилније било говорити о Н2-П3 комплексу као о најважнијој компоненти, са чим се можемо сустрести у ранијим радовима о КЕП (Picton и Hillyard, 1974). Последњих неколико година са обнављањем интересовања за Н2 компоненту и великим бројем истраживања ове компоненте закључује се да постоје функционалне разлике између Н2 и П3 компоненти што је корисно за разумевање природе и редоследа когнитивних процеса (Folstein, 2008). Улога Н2 је данас углавном фокусирана на "когнитивне контролу", концепт који обухвата стратешко праћење и контролу моторних одговора (Rietdijk, 2014; Clayson, 2013). Сугерише се да П300 означава електрични одговор повезан са "перцептивном одлуком" да се неки информативни догађај десио.

Испитивања спроведена на разним групама испитаника како здравих тако и различитих неуролошких и психијатријских пацијената утврдила су значајну корелацију између слабијих резултата на скали општих когнитивних способности и пролонгираних П300 латенци. Ове особине квалификују П300 као могући помоћни дијагностички метод за процену когнитивног статуса пацијента (Филиповић, 1994).

### ***2.3.5. Регистрација П300 КЕП***

За изазивање П300 когнитивног потенцијала могу се користити стимулуси различитог модалитета. Визуелна стимулација често је праћена израженијим артефактима услед трептања и очних покрета. Током извођења задатка потребно да испитаник дуже време фиксира визуелне стимулусе што доводи до замора те захтева идеалну сарадњу са испитаником. Соматосензорна стимулација је с друге стране веома сиромашна у могућностима варирања стимулуса. Из ових разлога, најпогоднијом се показала аудитивна стимулација при којој су очи затворене, звук се апликује преко слушалица тако да је испитаник слободан да заузме најпријатнији положај, а могућности варирања квалитета стимулуса су веома велике. За генерисање П300 потенцијала најчешће се користи тзв. "oddball" парадигма у којој се захтева од испитаника да прати низ стандардних регуларних сигнала и да међу њима детектује појављивање циљних сигнала који се од стандардних разликују по некој карактеристици (нпр. фреквенција или дужина трајања). "Oddball" експериментална парадигма захтева пажњу и концентрацију испитаника и шематски је приказана на доњој схеми.



***Шематски приказ принципа који се налази у основи "oddball" експерименталне парадигме.***

Мањи број истраживања за изазивање П300 потенцијала уместо "oddball" парадигме користе пасивну парадигму само са једним стимулусом. За разлику од "oddball" парадигме овде постоји само један стимулус на који испитаник треба да реагује а стандардни, ритмичан тон на који не треба да реагује је замењен тишином. Ова експериментална ситуација је лакша и једноставнија за испитаника а П300 потенцијал добијен овом методом је нешто ниже амплитуде (Polich, 1997). Код аудитивног "oddball" обрасца, испитаник реагује на циљни стимулус притиском на тастер или бројањем стимулуса. Ако је у питању притисак на тастер, П300 одговор је независан од самог процеса реаговања на стимулус (Donchin и Heffley, 1979).

Приликом регистрације П300 потенцијала добијају се два записа. Један запис представља одговор на стандардне, ритмичне стимулусе на које испитаник није обраћао пажњу и то је заправо један егзогени потенцијал дуге латенце чије карактеристике зависе од модалитета примењене стимулације. Други запис који је одговор на циљне стимулусе сложеније је структуре и садржи одређени број ендогених компоненти међу којима је најизраженији П300 талас. Поред П300 таласа у одговору на циљне стимулусе откривени су и неки таласи краћих латенци који би се могли сврстати у ендогене ЕП. Најзначајнији од ових ендогених потенцијала краћих латенци је Н2 (Н200) чија је латенца врха у здравој популацији око 200 мс и код аудитивне стимулације најизраженији је изнад централних и темпоралних региона (Simson, 1977), док је П300 талас најизраженији центро-паријетално. У зависности од когнитивног ангажовања испитаника амплитуда и латенца Н2 таласа показују сличне варијације као и амплитуда и латенца П3 таласа (Fitzgerald и Picton 1983) али с обзиром да нису у апсолутној корелацији, сматра се да ова два таласа одражавају у извесној мери различите процесе когнитивне обраде стимулуса.

Регистрован "oddball" парадигмом, П300 представља одговор ендогених информација које се преносе интернеуронима кроз активне мождане синапсе (Ђурић, 1995). Такве ендогене информације могу се регистровати на лобањи као таласи. С обзиром да те таласе генеришу синаптички струјни протоци, они могу обезбедити кључну везу између когнитивних и неуралних процеса. Према (Yamaguchi, 2003) ако је могућа идентификација интракранијалних генератора когнитивних потенцијала, онда је могуће мониторирати

интензитет, почетак и трајање активације појединих можданих система за време когнитивних задатака и тестирање функционалних модела улога синапси у генерисању понашања, што је од посебног значаја у клиничком вредновању неуролошких и психијатријских поремећаја (Ђурић, 2002).

### *2.3.5.1. P300- W конфигурација*

У одређеним случајевима у временском интервалу у коме се јавља P300 талас може постојати “W конфигурација” таласа при чему први врх представља P3a талас а други P3b талас. У највећем броју случајева регистрацијом током “oddball” парадигме добија се један P300 талас који представља производ сумације ова два елементарна таласа. P3b талас има центропаријентални максимум. P3a има максималну амплитуду изнад фронтоцентралних региона док му је латенца краћа и креће се у опсегу од 250 до 350 мс. Сматра се да P3a репрезентује пасивну реакцију преусмеравања пажње у оквиру процеса евалуације стимулуса. Неки скорији подаци сугеришу да би P3a могао бити и одраз редирекције активне пажње на неку промену у околини. Овај талас представља одраз процеса везаних за евалуацију информативног значаја стимулуса и селекцију евентуалног одговора. P3b талас мање је осетљив на модулацију физичких карактеристика стимулуса већ зависи од, за задатак, релевантних фактора као што су лакоћа категоризације и пажња и у вези је са ажурирањем радне меморије.

Неуроимицинг студије при оваквим обрасцима указале су на активацију вентралније смештених фронталних региона него што је то случај код класичних P300 потенцијала (Kirino и сар., 2000). На основу свега изнетог, претпоставка је да се P3a потенцијали јављају код стимулуса за које не постоји раније формиран меморијски образац, а када се он формира, ови потенцијали нестају. Студије спроведене на болесницима показале су да код старијих особа и особа са оштећењем фронталне регије постоји већи проценат P3a таласа (Fabiani и Friedman, 1995).

### *2.3.6. P300 и други неурофизиолошки параметри*

Мали је број студија који се детаљније баве односом вредности КЕП и других показатеља функционалног интегритета ЦНС. Досадашња испитивања која су се бавила везом P300 компоненете и реакционог времена показују да са продужавањем реакционог времена, услед нпр. повећања тежине експерименталног задатка долази и до равномерног продужавања латенце P300 (Novak и сар., 1990). Полазећи од сазнања да се латенце ранијих компоненти когнитивних потенцијала не мењају, ови аутори закључују да је у време P300 таласа завшена евалуација стимулуса.

Литературни подаци указују на постојање корелације између резултата добијених на неуропсихолошким тестовима и вредности латенце и амплитуде P300 компоненте. Висок ниво корелације може имати значај у раној дијагностици почетних когнитивних поремећаја код болесника оболелих од различитих болести (Faruque, 2006; Стаменовић, 2005; Nehra, 2012; Braverman, 2013). Пацијенти који нису показали никакве клиничке знаке деменције и депресије имали су продужене P300 латенце и висок ниво корелације са лошим резултатима на неуропсихолошким тестовима због поремећаја пажње, краткорочне меморије, конструктивне способности, као и визуоспацијалних поремећаја (Стаменовић, 2005).

Испитујући церебрални проток крви код 26 болесника са мултиинфарктном деменцијом Tachibana и сар. (1991) налазе постојање значајне повезаности између снижења глобалног протока крви и подужења П300 латенце, док није било значајније повезаности са снижавањем П300 амплитуде. Испитујући методом ПЕТ церебрални метаболизам глукозе код 45 болесника са Алцхајмеровом болести. Szekely и сарадници (1995) налазе постојање значајне повезаности између снижења глобалног кортикалног метаболизма глукозе у асоцијативним зонама и продужења П300 латенце, док није било значајне повезаности са снижавањем П300 амплитуде. Интересантно је да обе студије нису пронашле значајније регионалне нити хемисферне разлике у изражености ових повезаности.

Ito и сар. 1990 испитујући болеснике са Алцхеимеровом деменцијом налазе статистички значајну повезаност између снижења нивоа метаболита серотонина (5-хидрокси-индол-ацетата) у ликвору и снижења амплитуде П3б врха, али није уочена повезаност са Н1, П2, П3б латенцама нити са Н1 и П2 амплитудама.

### ***2.3.7. Физиолошке основе генерисања аудитивних П300 когнитивних потенцијала***

После више година проучавања КЕП и даље су присутна неслагања око питања које структуре мозга учествују и у којој мери доприносе генерисању ових потенцијала. С обзиром да се ради о потенцијалима дугих латенција, логична је била претпоставка да су кортикалног порекла, претежно из фронталних регија. Више аутора је у раним неурофизиолошким испитивањима указало на повезаност П300 потенцијала са медијалним деловима темпоралних режњева и хипокампусом (Halgren и сар., 1980; Okada и сар., 1983; Paller и сар., 1988б). Касније студије спроведене на мајмунима са оштећењем ове регије мозга показале су да темпорални режањ ипак није једини генератор П300 потенцијала (Paller и сар., 1988а). Оваква запажања су потврђена и код испитаника са унилатералном темпоралном лобектомијом, а затим је и код испитаника са лезијом асоцијативне темпоропаријеталне регије описано смањење амплитуде потенцијала (Johnson, 1988; Knight и сар., 1989). Развојем неуроимидинг метода растао је и број описаних структура које учествују у стварању П300 потенцијала, те је до сада доказано да лезије медијалних регија фронталних режњева, горњих и доњих темпоралних режњева, као и темпоропаријеталног споја утичу на карактеристике П300 потенцијала (Huetell и McCarthy, 2004; Kiehl и сар., 2005; Laurens и сар., 2005). Сва ова истраживања упућују на закључак да се не ради о једном генератору већ да постоје мултипли извори генезе когнитивних потенцијала. Региони мозга као највероватнији генератори овог таласа могли би бити медијалне структуре темпоралног режња (хипокампадна формација) и кора паријеталног режња односно темпоро-паријетална асоцијативна зона. Колико који генератор доприноси у стварању П300 КЕП-а регистрованог на површини главе још увек није са сигурношћу потврђено. Стандардном регистрацијом П300 КЕП, уз коришћење електрода на мастоидним наставцима или ушним шкољкама као референтних, максимална амплитуда П300 региструје се изнад вертекса. У анализи могуће локализације генератора П300 потенцијала, математичким моделовањем, Vaughan и сарадници закључују да се генератор највероватније налази у паријето-темпоралној асоцијативној кори великог мозга. С друге стране, регистравањем дистрибуције П300 КЕП по површини главе помоћу нецефаличних референтних електрода, Neshige и Luders су поред

позитивног таласа над вертексом, нашли у практично истом опсегу латенција и један битемпорални негативни талас за који сматрају да је субкориткално генерисан.

Истраживања Halgrena и сар. (1996) са применом интракранијалних електрода постављеним у различитим деловима мозга показују да је генерисање когнитивних потенцијала заиста активност мултиплих извора. Један од тих извора је лимбичко фронтотемпорално-цингуларна кора која је везана за процес пажње а одговара таласу П3а. Други извор који одговара таласу П3б је темпорално-фронтално, задњи паријетални сулкус и хипокампус (Halgren и сар. 1996). Испитивања на пацијентима са јасно дефинисаним лезијама кортекса конзистентно указују на значајну улогу паријето-темпоралног асоцијативног региона у генерисању или бар у модулацији П300 таласа (Knight и сар 1989). Студије са субкориткално имплантираним електродама, с друге стране, указују да се применом “oddball” експерименталне парадигме у региону хипокампадне формације региструје позитивни талас релативно високе амплитуде чија латенција врха у великој мери одговара латенцији П300 таласа из записа са површине регистрованог П300 КЕП (McCarty и сар, 1989). Стереоелектроенцефалографска СЕЕГ испитивања са електродама постављеним у већем броју региона великог мозга (Smith и сар, 1990) указују, ипак, да су оба поменута генератора симултано активна током регистровања П300 са површинских електрода Абнормалности или изостанак когнитивних потенцијала код пацијената са оштећењима префронталних региона мозга указује на могући генератор у овим структурама.

Група чешких аутора је током неколико година спровела више испитивања приликом имплантације електрода код пацијената са епилепсијом и хроничним таламичним болом, при чему су коришћени аудитивни и визуелни одбалл обрасци (Streitova и сар., 1999). Анализирани су записи са више стотина места у кортексу, таламусу и базалним једрима, са веома добром просторном резолуцијом (електроде су постављане на око 1,5 мм). На овај начин, осим П300 КЕП, регистровани су и CNV потенцијали у базалним једрима а налази су указали на улогу пре свега стријатума и задњег таламуса у стварању касних потенцијала (Vareš и Rektor, 2001; Vareš и сар., 2003).

Истраживања Halgrena и сар. (1998) применом odball парадигме показују да се најранији потенцијали стварају у асоцијативној кори горњег темпоралног гируса са латенцом 150 мс. После јављања овог потенцијала касније се јављају позитивни и негативни талас са латенцијом од 230 мс и 330 мс и са већом пропагацијом према вертексу. Исти аутори указују да интракранијално регистрован П300 потенцијал по својим карактеристикама је веома сличан оном који се добија стандардном регистрацијом на поглавини, стим што има краћу амплитуду. Следећи талас који се јавља је П3б талас а највећу амплитуду има у хипокампусу, у горњем темпоралном сулкусу и предњој префронталној кори.

Према томе, интракранијална детекција когнитивних потенцијала показује да је когнитивна активација раширена и високо организована у функционалним системима. Сваки касни талас настаје суперпонирањем мултиплих генеришућих структура. У настанку П300 потенцијала учествују следеће структуре: горњи темпорални гирус, префронтална кора, хипокампус, паријетални режањ (Ђурић, 2002). Уопштено речено у генерисању П300 потенцијална учествују мултипле структуре у фронталним, паријеталним и темпоралним лобусима. Тако П300 представља раширену кортико-лимбичку модулацију система

одговорних у процесу пажње и когнитивних дешавања (Ђурић, 2002).

Ослањајући се на претпоставку да се макар један део П300 генерише у медијалним деловима темпоралног режња великог мозга, односно у области мозга за коју се сматра да је у вези са учењем и памћењем, (Donchin и сар, 1986) развили су хипотезу да је П300 одраз процеса који се одвијају током одржавања тзв. радне меморије. Према овој хипотези, талас П300 одражава процесе који се одвијају када се ментални модел односно ментална схема структуре стимулуса прилагођава актуелном стању. П300 КЕП се јавља сваки пут када се одређена количина пажње усмерава на обраду неког стимулуса који се разликује од претходног, односно од менталног модела очекиваног стимулуса (Putnam и Roth, 1990). Освежавање односно “update” радне меморије потребно је увек када се јави неки нови стимулус који се разликује од претходних стимулуса. Промена садржаја менталног модела, односно меморијске репрезентације структуре стимулуса изазива јављање П300 таласа (Donchin и Coles, 1988). Постоје разноврсни експериментални подаци који говоре у прилог ове функционалне теорије. Потврду дају студије којима је показано да је повећање амплитуде П300 таласа повезано са бољим меморијским перформансама између две или више експерименталних ситуација (Fabiani и сар, 1995; Noldi и сар., 1990). Друге студије указују да су варијације П300 таласа у вези са количином информација које одређени стимулус носи (Ruchkin и сар, 1990). Ова повезаност манифестује се тако што је амплитуда П300 таласа много већа код за задатак значајнијих, односно информативно богатијих стимулуса који захтевају усмеравање више пажње, него што је то случај код, за задатак, мање важних стимулуса (Kramer и сар., 1988; Polich, 1990). Када је у питању латенца П300 таласа сматра се да она одражава брзину класификације стимулуса на основу дискриминације једног догађаја од другог када долази до освежавања (прилагођавања) менталног модела структуре и стимулуса актуелном стању. Овај процес је независан од процеса селекције одговора и није директно и обавезно повезан за бихевиоралне показатеље као што је нпр. реакционо време. Индивидуалне варијације латенце П300 таласа корелирају пре све са неуропсихолошким и другим експерименталним показатељима способности брзог преусмеравања и одржавања пажње. На основу свих ових чињеница Polich 1991. године поставља хипотезу на основу које варијације амплитуде П300 таласа представљају одраз преусмеравања капацитета пажње, док варијације латенце П300 таласа одражавају брзину којом се ови капацитети преусмеравају.

### ***2.3.8. Утицај фактора на карактеристике П300***

Фактори који имају утицаја на карактеристике П300 когнитивно евоцираног потенцијала могу се поделити у две групе: Експериментални фактори (фактори везани за експерименталну ситуацију) и субјективни фактори (фактори везани за испитиване субјекте).

#### ***2.3.8.1. Експериментални фактори***

Од експерименталних фактора вероватноћа појављивања циљног стимулуса има највећи утицај. Ова вероватноћа може се посматрати као темпорална која подразумева вероватноћу појављивања стимулуса у одређеном периоду времена и као секвенцијална која означава вероватноћу појављивања циљног стимулуса у низу свих апликованих стимулуса. Даље, секвенцијална вероватноћа може се односити на стимулацију која обухвата један циљни



стимулус и низ осталих стимулуса који му претходе или се може односити на укупну вероватноћу појављивања циљних стимулуса током целог експеримента (“глобална”). Ова глобална секвенцијална вероватноћа циљног стимулуса се дефинише као детерминишући фактор регистрације П300, с обзиром да је неопходно да се циљни стимулус појављује ређе од стандардног да би се овај одговор уопште регистровао. Оптималне амплитуде П300 КЕП региструју се када је глобална секвенцијална вероватноћа циљног стимулуса између 10 и 30%. Студије које су детаљније посматрале горе наведене вероватноће (уз задржавање глобалне секвенцијалне вероватноће у оптималном опсегу 10-30% показале су да највећи утицај на амплитуду П300 таласа има темпорална вероватноћа и то тако да што је ова вероватноћа мања (тј. интервал између стимулуса већи) то је амплитуда већа (Fitzgerald и Pitston, 1981). Међутим, значајну улогу такође има и локална секвенцијална вероватноћа циљног стимулуса, тј. што је низ стандардних стимулуса, који непосредно претходе циљном стимулусу, дужи то је и амплитуда П300 таласа већа (Squires и sar, 1976-1977).

Други важан експериментални фактор је тежина задатка постављеног испитанику. Нпр. различитост стандардних од циљних стимулуса. Повећањем тежине задатка, нпр. смањењем разлике у висини стандардног и циљног тона долази до продужавања латенци Н1, П2, Н2 и П300 (Fitzgerald и Picton, 1983; Magliero и сар, 1984; Polich, 1987 ). Само латенца П300 се повећава са усложњавањем одговора, док латенца осталих таласа се не мења. Повећање тежине задатка захтева већу пажњу, па је и амплитуда П300 већа а долази и до равномерног продужавања реакционог времена.

Трећи важан експериментални фактор је Информативна важност. Амплитуда П300 таласа је много већа код, за задатак, значајнијих (тј. информативно богатијих) стимулуса који захтевају усмеравање више пажње, него код мање важних стимулуса. Интересантно је да се П300 може јавити у одговору на неочекиване, другачије стимулусе чак и онда када испитаник није упозорен да на њих обраћа пажњу али је амплитуда П300 таласа далеко мања. Поједини аутори (Squires и сар, 1975, Friedman, 2001) сматрају да се ради о два различита одговора, од којих се један врх П300 јавља раније у ситуацији када испитаник не обраћа пажњу и други П300 талас који се јавља касније када испитаник обраћа пажњу. Први талас, који се назива и “novelty” П3 или П3а талас (Courchesne и сар., 1975; Oken, 1990) представља пасивно преусмеравање пажње током евалуације стимулуса, а други талас, П3б је повезан са свесним обраћањем пажње на стимулус. У највећем броју случајева П300 регистрован током стандардне “oddball” парадигме нема “W” конфигурацију и представља заправо производ сумације ова два елементарна таласа (Oken, 1990). Физичке карактеристике стимулуса (нпр. јачина, висина и дужина тонова), под условом да су три горе наведена фактора у оптималним границама, не утичу битно на вредности П300 параметара (Polich, 1989).

#### 2.3.8.2. “Субјективни” фактори

До сада је објављен већи број студија које су испитивале утицај животне доби на варијације параметара П300 КЕП код здравих испитаника. Углавном се све студије слажу да старост испитаника представља важан фактор који значајно утиче како на дужину латенце тако и на висину амплитуде П300 когнитивног потенцијала. Опште је прихваћен став да латенца П300 рефлектује време процене, категоризације стимулуса па њено продужење означава и успорење менталних функција. Досадашња истраживања о утицају старости на

латенцу П300 потенцијала, недвосмислено показују да се латенца линеарно повећава за 1 до 2 мс за сваку годину старости после 20. године живота (Ђурић, 2002). Ниво свести, односно будности и активна пажња су такође битни детерминатори П300 КЕП. Поспаност, или одсуство пажње утицаће на смањење амплитуде П300 а може и да у целини изостане П300 талас. Недовољна пажња и концентрација утицаће и на отежано разликовање стандардног и циљног тона што директно утиче на латенцу П300 (Karovský, 2003). Амплитуда П3 таласа је у просеку нешто већа код жена него код мушкараца док је латенца дужа код мушкараца него код жена. Емотивна вредност стимулуса има утицаја на амплитуду П300 с обзиром да стимулуси који изазивају емоције (нпр. пријатне или непријатне) увек дају веће амплитуде П300 од оних стимулуса који су неутрални (Савић, 1998). Хипогликемија изазива значајно снижавање амплитуде и мање изражено продужавање латенце П300 док хипергликемија нема посебан ефекат. Амплитуда П300 већа је током лета него током зиме а овај ефекат је много израженији код жена него код мушкараца.

Интересантан је ефекат генетских фактора на П300. Показано је да амплитуда и латенца П300 КЕП показују знатно већи степен корелације између чланова једне породице него између несродних особа. Испитивања на близанцима показала су постојање значајног генетског утицаја на форму одговора и на циљне и на нециљне стимулусе, посебно за записе регистроване са електрода изнад фронтентралних регија. Поједина истраживања су анализирали повезаност неуротрансмитера специфичног асцедентног система и П300. Антихолинергици повећавају латенцу и смањују амплитуду П300. На амплитуду могу утицати и инхибитори холинестеразе као што је физостигмин (Ђурић, 2002). Остали субјективни фактори који би могли утицати на П300 параметре као што су ефекат менструалног циклуса, кардиоваскуларни ритам (тј. утицај дијастоле), циркадијални ритам, су у фази испитивања, а резултати још увек не допуштају дефинитивне закључке.

### ***2.3.9. П300 КЕП-клинички значај***

Потенцијали дугих латенција су релативно рано повезани са когнитивним функцијама те се наметнуло логично питање њихове употребе у дијагностици и праћењу деменција. Прва студија која је испитивала карактеристике П300 КЕП код дементних болесника је студија Goodina из 1978. Статистички значајна разлика у односу на контролну групу пронађена је за П300 латенцу (продужена у просеку за 59,4мс) и П300 апсолутну амплитуду (снижена у просеку за 3,5 $\mu$ V) код групе дементних болесника у односу на контролну групу. После ове прве, урађене су бројне студије које су се бавиле карактеристикама П300 КЕП код различитих врста деменције и потврдиле су продужење П300 латенце код дементних болесника без обзира на етиологију (Have, 1991; Филиповић 1995). Посматрано на нивоу појединачних субјеката, три четвртине њих (75%) имали су латенце П300 дуже него што је била дефинисана горња граница интервала нормалности. С друге стране не постоји значајна разлика у амплитудама П300 између болесника са деменцијом и контролне групе. Анализа варијансе није показала да постоје значајне разлике у параметрима које би биле последице различите етиологије деменције. Већи број аутора изучавао је промене П300 потенцијала код болесника са Алцхајмеровом деменцијом (АД), а први радови објављени су пре више од двадесет година (Ball и сар., 1989; Polich и сар., 1990). Мада се показало да је промена латенције П300 сензитиван показатељ ране Алцхајмерове болести, њихова употреба није

широко прихваћена због значајних варијација описаних у различитим студијама; према Polich-и и сарадницима који су сумирали резултате више испитивања, патолошка одступања латенције износила су 13-80%, зависно од студије. Овакви резултати приписани су нестандардизованим методама регистрације потенцијала. Специфичност и сензитивност методе која би била коришћена за дијагнозу ране АД требале би бити преко 80% што је у пракси тешко постићи, мада се интензивно ради на уједначавању дијагностичких протокола. Други проблем представља дизајн испитивања пошто је могуће регистровати промене латенције само код већ дијагностиковане болести, а још увек није јасно да ли су тестови довољно сензитивни и за субклиничке облике. Ипак, новије студије најављују битне помаке у коришћењу П300 потенцијала у раној дијагностици, између осталог коришћењем другачијих аналитичких метода и комбинованом употребом олфактивних КЕП и П300 потенцијала. Аутори наводе да је коришћењем ових метода проценат тачно класификованих пацијената био преко 90% (Morgan и Murphy, 2002; Benvenuto и сар., 2002). За разлику од ране дијагностике, мање је спорно коришћење П300 потенцијала у праћењу напредовања болести, пошто продужавање латенције потенцијала позитивно корелира са погоршањем когнитивног статуса. Ово запажање коришћено је успешно и у праћењу ефеката лекова на напредовање болести (Weber и сар., 2003; Katada и сар., 2003).

У досадашњим испитивањима забележене су одређене разлике код пацијената са кортикалним и субкортикалним деменцијама (Iragui и сар., 2003.; Yamaguchi, 2003; Филипковић и сар., 1990). Код кортикалних деменција забележене су сигнификантно дуже латенције него код субкортикалних, што је вероватно повезано са кортикалном локализацијом већег броја генератора П300 потенцијала. Пажњу привлаче студије које упоређују вредности П300 таласа код болесника са Алцхајмеровом деменцијом и Корсаковљевим синдромом. За разлику од Алзхеимерове деменције где је латенца П300 била продужена, латенца код Корсаковљевог синдрома се није разликовала од латенце П300 код контролне групе, што је у вези са генераторима П300 потенцијала, с обзиром да Корсаковљев синдром прате оштећења диенцефалона (Clair и сар., 1985).

Одређивање когнитивних потенцијала је посебно значајно код болесника са благо израженом деменцијом било које етиологије која се клиничким испитивањем не може поуздано доказати. Истраживања С. Ђурић и сар., 2001 показују да болесници са Паркинсоновом болешћу, а без клиничких знакова деменције и депресије (што је верификовано Mini Mental State тестом и Хамилтоновом скалом за процену депресивности), показују веће средње латенце свих таласа когнитивних евоцираних одговора Н1, П2, Н2, а посебно П300 у односу на контролну групу. Аутори закључују да да свесно препознавање циљног стимулуса траје дуже код болесника са Паркинсоновом болешћу у односу на контролну групу иако су изостала клиничка манифестација деменције.

У доступној литератури пронашли смо само три студије које систематичније обрађују карактеристике П300 КЕП код Хунтингтонове болести. У свим студијама нађено је да су латенце П300 статистички високо значајно продужене у односу на контролну групу, а и проценат патолошких појединачних вредности ових латенција у свим студијама је веома висок (Rosenberg, 1985; Homberg, 1986).

Латенција П300 КЕП постаје користан и значајан електорфизиолошки показатељ код

деменција у болесника са Алзхеимеровом, Паркинсоновом и Хунгтинтоновом болешћу (Филиповић, Костић, 1990).

Метода КЕП (П300) показала се као сигуран индикатор когнитивног и перцептивног дефицита. Код органског оштећења долази до продужења латенце и снижења амплитуде евоцираних потенцијала. Као осетљивија мера показала се латенца КЕП (П300) одговора која показује значајно продужење код оба степена органицитета (благи и груби). Снижење амплитуде П300 прати степен органицитета, али на сигнификантном нивоу дискриминише само групу са грубим органским променама (Ford, 1994).

Објављено је више радова у којима су П300 КЕП коришћени у прогнози исхода код пацијената са повредом главе. Отприлике половина ових студија указале су на мање амплитуде визуелно изазваног П300 таласа, али је и код пацијената са уредним амплитудама забележен тренд ка редукацији у поређењу са здравим испитаницима (Campbell и De Lugt, 1995; Potter и сар., 2002; Duncan и сар., 2003). Ипак, најчешћи забележени показатељ ефеката повреде главе је редукација амплитуде аудиторног П300 таласа. Овај ефекат није пријављен у свим испитивањима, међутим на основу новијих сазнања (Duncan и сар., 2005) за добијање валидног налаза потребно је постићи и довољан ниво комплексности парадигме. Ниво когнитивног ангажовања мора бити већи од оног који се постиже коришћењем простог одбала задатка при испитивању пацијената са Алцхајмеровом деменцијом.

Pratap-Chand и сар., 1988 су испитивали П300 КЕП код 20 болесника са лакшим непенетрантним повредама главе. Прва регистрација обављена је током прва четири дана, а друга највише до осам месеци (у просеку 83 дана) касније. У првој регистрацији П300 латенца је била продужена, а амплитуда П300 врха снижена у односу на контролу. У другој регистрацији вредности ових параметара се нису разликовале од контролних, а разлика у односу на прву регистрацију је била статистички високо значајна. То указује да сем дијагностичког значаја метода когнитивних потенцијала има и прогностички значај у смислу праћења опоравка болесника у сарадњи са психолошким тестовима и клиничким показатељима (Segalowitz, 2001; Faruque, 2006).

Чињеница да се П300 латенца опоравља после извесног времена, сугерише претпоставку да се виши механизми обраде информација релативно брзо после повреде укључују у компензацију овог дефицита (Faruque, 2006). То је и разумљиво с обзиром на њихову велику пластичност.

Интересантна су и новија запажања код болесника оболелих од мултипле склерозе (МС), где су испитаници подељени у три групе: болесници са бенигном формом болести, релапсно-ремитентном формом и здрави испитаници. Налази су били очекивано лошији код болесника са МС, укључујући дуже реакционо време, више погрешних одговора и продужену латенцију. Међутим, забележене су и статистички значајно дуже латенције у групи са бенигном формом болести у поређењу са релапсно-ремитентном формом, односно израженије когнитивно пропадање у овој групи. Овакви налази указали су на на дискрепанцу у когнитивном и клинички манифестном/неуролошком напредовању болести (Gonzalez-Rosa и сар., 2006).

До сада су вршена бројна испитивања путем регистрације П300 потенцијала код пацијената са психијатријским поремећајима, пре свега код оболелих од шизофреније. Посебно се испитује улога коју патолошки измењени потенцијали могу имати у

идентификацији асимптоматских пацијената са високим ризиком од развоја болести (нпр. са позитивним наследним оптерећењем), односно коришћење П300 потенцијала као маркера вулнерабилности. Код пацијената са шизофренијом регистроване су снижене амплитуде аудитивних П300 потенцијала у постериорним регијама у односу на контролну групу, како у почетним тако и у узрапредовалим стадијумима болести; ове промене могу се регистровати и код асимптоматских пацијената као и код оних са релативном ремисијом болести (Van der Stelt и сар., 2005; Umbrecht и сар., 2006; Ford, 2005). Забележене су такође и продужене латенције у групи оболелих (Jeon и сар., 2003), али и разлике између аудитивних и визуелних потенцијала при испитивању истих сегмената болести. На основу до сад објављених запажања предложено је да се аудитивни П300 потенцијали користе као маркер вулнерабилности, а визуелни као маркер клиничког стања (Kuperberg, 2008 ; Van der Stelt и сар., 2004). У прегледном чланку Van der Stelt и Belger (2007) наводе уз удружене абнормалности П300 потенцијала и генетске детерминанте које се односе на неколико испитаних случајева херидитарне шизофреније: разлике у генотипу КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) рецептора и М2 мускаринских ацетилхолинских рецептора. Како се промене односе и на друге психијатријске поремећаје као што је алкохолизам (где су такође регистроване промене на истим мускаринским рецепторима), сличну примену П300 потенцијали могу имати и у овим болестима.

П300 потенцијали коришћени су као користан показатељ когнитивног статуса и код пацијената који немају неуропсихијатријске поремећаје, код већег броја интернистичких обољења, али и код пацијената након хируршког захвата. Пример је студија Zimpfer-а и сарадника (2006) у којој је праћењем налаза након уградње вештачког аортног залиска након седам дана, четири месеца и три године након операције забележено значајно погоршање у односу на контролну групу само током првог постоперативног теста, са тенденцијом нормализације у даљем току. У скорашњој студији код 14 пацијената са Шихановим синдромом забележено је продужење латенције П300 потенцијала са нормализацијом налаза након шест месеци примене хормона раста, што би указало на хормонски утицај на параметре П300 потенцијала као и значај адекватно примењене терапије у овом обољењу (Golgeli и сар., 2004). Интересантна је примена П300 потенцијала у сврху „детекције лажи“. Идеја је заснована на запажањима чија је основа раније изнета: речи које имају везе са злочиним се категоризују на различите начине ако су познате испитанику (који их намерно негира) и ако су му заиста непознате, а те промене се могу регистровати путем П300 потенцијала (Cacciopo и сар., 1994; Farwell и Donchin, 1991).

До сада је публиковано неколико студија које се баве карактеристикама П300 КЕП код болесника након можданог удара и резултати су контраверзни. Поједине студије се слажу у постојању статистички значајног продужења латенце П3 таласа, при чему је амплитуда непромењена (Korpelainen, 2000, Tachibana, 1992). Има и аутора који налазе продужену латенцу П3 али само код испитаника који након можданог удара развију деменцију или апатију (Ladurner 1990, Yamagata, 2004). С друге стране постоје студије које не налазе измењену латенцу али доказују редуковану амплитуду код испитаника након можданог удара у односу на здраве испитанике (Gumtow, 1986). Поједина истаживања показују статистички значајан налаз продужења П300 латенце док је средња вредност Н1-П2 амплитуде знатно нижа него у контролној групи, али ова разлика није достигла статистичку значајност (Elwan,

1994).

Студија Ragota и сар., 1982. процењује П300 КЕП и реакционо време пацијената са идеомоторном апраксијом због левог паријеталног инфаркта. Пацијенти су показали нормалне латенце П300, упркос упадљивом повећању реакционог времена. Аутори су интерпретирали ове резултате као тешкоћу у моторном излазном току, пошто се верује да латенца П300 која је била нормалне вредности, одражава извршење процене аферентног стимулуса или процеса одлучивања.

Према нашем сазнању у литератури је свега неколико студија које су пратиле промене П3 компоненте у току опоравка болесника након исхемичног možданог удара (Stahlhut, 2014). Да ли праћење ових промена може бити корисно у прогнози и планирању терапије након možданог удара још увек није са сигурношћу потврђено. С обзиром да постоје докази о ефикасности П3 потенцијала као могућег маркера когнитивног опоравка извесно је да постоји недостатак проспективне студије која би пратила опоравак продужене П3 латенце и редуковане амплитуде али и идентификацију фактора који на тај опоравак утичу. До сада, још увек није разјашњено да ли постоји разлика у опоравку П3 компоненте када су у питању деснострани и левострани лезије, или лезије хемисфера у односу на лезије možданог стабла.



### 3. Циљеви и хипотезе истраживања

Имајући у виду податке из литературе о постојању оштећења когнитивних функција код болесника са исхемичним цереброваскуларним инzulтом која значајно смањују квалитет живота оболелих намеће се потреба рутинске дијагностике психопатологије оболелих. Иако се ради о честој и важној компликацији можданог удара, когнитивна оштећења се често превиде, тако да и њихов утицај на исход можданог удара остаје занемарен. Актуелна литература указује на значај процене когнитивног статуса у акутној фази исхемичког можданог удара у циљу ране дијагностике когнитивног дефицита, што последично води ка увођењу одређене врсте фармакотерапијског третмана и евентуалне ране неуропсихолошке рехабилитације. Сем тога рана процена когнитивног статуса омогућава праћење постигнућа на когнитивном плану кроз дужи временски период и спречавање прогресије когнитивног дефицита. Недовољан број студија које се баве когнитивним дисфункцијама болесника са цереброваскуларним инzulтом, оставља простор и намеће потребу за даљим истраживањима у овој области у циљу развијања нових терапијских стратегија за унапређење тока и исхода обољења.

Овакве полазне основе дефинисале су и следеће циљеве истраживања:

- Утврдити потенцијалне факторе ризика за појаву когнитивних оштећења након можданог удара.
- Неурофизиолошка процена когнитивног статуса након исхемичног можданог удара у акутној фази и након три месеца у поређењу са контролном групом здравих испитаника, применом латенце и амплитуде Р300 КЕП.
- Неуропсихолошка процена когнитивног статуса у акутној фази и три месеца након исхемичног можданог удара.
- Утврдити утицај когнитивних оштећења након можданог удара на исход болести, степен онеспособљености и квалитет живота након можданог удара.

Постављене су следеће хипотезе:

- Претпоставља се да је појава когнитивних поремећаја након можданог удара сигнификантно повезана са одређеним социодемографским карактеристикама пацијената, локализацијом лезије, појавом депресије, неуролошким дефицитом и функционалним статусом.
- Когнитивни статус након исхемичног можданог удара процењен П300 КЕП и неуропсихолошким тестирањем показује разлике у односу на здраву популацију.
- Когнитивни поремећаји након можданог удара имају сигнификантан негативни ефекат на неуролошки статус, функционални опоравак и квалитет живота након можданог удара.

## 4. Методологија истраживања

Истраживање је конципирано као проспективна студија која је обухватила 60 болесника (29 мушкараца и 31 жена) са првим клинички верификованим исхемичким можданим ударом, старосне доби од 44 -75 година ( $58.8 \pm 7.38$ ), образовног нивоа од 8 до 16 година едукације.

Критеријуми за укључење пацијената у истраживање су били:

- први симптоматски исхемијски мождани удар, верификован допунским дијагностичким методама: компјутеризованом томографијом (КТ) мозга и/или магнетном резонанцом (МР) мозга.
- резултати тестирања на Mini Mental State Examination (MMSE) изнад 15
- најмање основно образовање (ради разумевања тестовног материјала).
- писмено дата сагласност за учествовање у истраживању од стране пацијента

Критеријуми за искључивање пацијената из истраживања су били:

- сензорна или моторна афазија или тешке дисфазије,
- поремећаји свести
- ослабљен слух,
- друга неуролошка обољења,
- психијатријска обољења,
- употреба психоактивних супстанци,
- употреба антидепресива 3 недеље пре истраживања,
- оперативни захват месец дана пре истраживања,
- траума главе.

Поред основних социодемографских обележја, у истраживању је узето у обзир и присуство

васкуларних фактора ризика (артеријска хипертензија, хиперлиппротеинемија, дијабетес меллитус, гојазност, пушење цигарета, употреба алкохола).

Контролну групу је сачињавало 30 здравих добровољаца (16 жена и 14 мушкараца), старосне доби од 45-68 године, просечне старости  $57.1 \pm 6.05$  година, образовног нивоа од 8 до 16 година едукације. Један од услова за укључивање у студију био је претходно утврђивање когнитивног статуса, односно одсуства тежег когнитивног дефицита. У ту сврху је коришћена MMSE (Mini Mental State Examination) скала. Ова скала је широко прихваћена као једноставан и релативно поуздан инструмент клиничке процене. Критеријуми искључивања за контролну групу су били: неуролошка обољења, историјат депресивног поремећаја, акутна обољења, хронична обољења, ослабљен слух, деменција, употреба психоактивних супстанци, употреба антидепресива 3 недеље пре истраживања, оперативни захват месец дана пре истраживања, траума главе. Контролну групу су чинили добровољци до којих се дошло

методом случајног избора. Користио се индивидуални начин тестирања, а сваки испитаник је добио детаљне информације о начину припреме за тестирање и врсти примењених тестова и задатака. Сва испитивања су спроведена у неурофизиолошкој лабораторији Завода за физиологију Медицинског факултета у Новом Саду у преподневних часовима а испитаници су долазили наспавани и одморни. Пре доласка на испитивање учесници нису узимали никакве психоактивне супстанце у виду кафе, чаја, алкохола.

Неурофизиолошка и неуропсихолошка тестирања су спроведена код свих пацијената у два различита временска периода:

- Прво тестирање - у акутној фази можданог удара, до четири недеље након можданог удара.
- Друго тестирање – три месеца након можданог удара, што је код свих пацијената био период након завршеног рехабилитационог третмана.

## **4.1. Неурофизиолошка и неуропсихолошка обрада**

### ***4.1.1. Регистрација когнитивно евоцираних потенцијала.***

Биоелектрична активност мозга регистрована је помоћу сребро-хлорид електрода постављених на поглавину испитаника а залепљених на кожу колодијумом. Активне електроде постављане су на централној линији скалпа, фронтално (Fz) и централно (Cz) и паријетално (Pz) према стандардном “10-20 међународном систему”. Као референтна електрода користиле су се две повезане електроде постављене на мастоидне наставке, док се за уземљење користила електрода постављена на подлактици испитаника. Импенданца на свим електродама у свим снимањима била је мања од 5 кΩ. Пре фиксирања електрода кожа поглавине морала је бити очишћена алкохолом а затим колоидним гелом чиме је омогућено смањење отпора између коже и електрода а који није смео бити већи од 5 кΩ. Након монтаже електрода вршено је њихово повезивање са опремом за регистровање.

За добијање П300 КЕП користили смо аудитивну “oddball” парадигму са 80% нециљних и 20% циљних стимулуса. Као стимулуси коришћени су чисти тонови висине 1000 и 2000 Hz, јачине 90 dB. Тоновима су се испитаници емитовали кроз слушалице бинаурално. Испитаник је требао да детектује појављивање циљних тонова висине 2000 Hz на које је реаговао тако што би за најкраће време притиснуо дугме на специјалној ручици а при томе игнорисао стандардне ритмичне тонове висине 1000 Hz. Испитаници су заузимали најпријатнији положај седећи у столицама, у замраченој просторији, са затвореним очима.

Тоновима су генерисани помоћу апарата фирме Medtronic, док је контролу емитовања тонова, као и целокупног процеса снимања обављао рачунар. У једном снимању емитовано је 200 тонова у променљивим интервалима, у просеку 2 секунде, а не мање од 1 секунде, да би се избегла хабитуација. Редослед емитовања тонова одређује се методом случајних бројева за свако снимање посебно, док је за тонове од 2000 Hz вероватноћа емитовања била 0.15.

Регистровано је 1000 мс електричне активности после стимулуса, која је потом била дигитализована, а затим усредњена током самог снимања. Одвојено је усредњавана електрична кортикална активност настала као одговор на циљне, а одвојено активност

настала као одговор на не-циљне стимулусе. На крају снимања одређивање параметара П300 обављено је на самом екрану апарата ручним постављањем курсора. Идентификован је највиши позитиван талас у “прозору” од 250 до 450 мс за сваку електроду посебно и на тај начин су добијени латенца и амплитуда П 300. У случајевима када је П300 талас имао W форму, бележена П300 вредност је била вредност ПЗб таласа, а посебно је бележена и вредност ПЗа врха.

Регистрацију КЕП код пацијената са можданим ударом је спроведена код свих пацијената у два различита временска периода:

- прва регистрација - у акутној фази можданог удара, четири недеље од можданог удара, код свих пацијената то је било након хоспиталног лечења.
- друга регистрација - три месеца након можданог удара, што је код свих пацијената био период након завршеног рехабилитационог третмана.

#### ***4.1.2. Реакционо време***

Приликом регистрације П300 потенцијала задатак испитаника је био да што је могуће брже притисне дугме на специјалној ручици при појави циљних стимулуса. На тај начин регистровани смо изборно реакционо време, односно реакционо време препознавања које смо директно читавали на екрану.

#### ***4.1.3. Неуропсихолошка процена когнитивног статуса***

**Мала скала за брзу процену менталног статуса - Mini mental state examination-MMSE (Folstein и сар., 1975; Павловић, 2003; McKhann, 1983; Тодоровски, 2006)**

Мала скала за процену менталног статуса користи се као скрининг тест за брзу процену актуелног когнитивног статуса односно постојање и тежину деменције (Прилог бр. 1). У клиничкој пракси MMSE се показао као валидан и високо поуздан тест, који је најшире коришћени инструмент за евалуацију поремећаја интелектуалне ефикасности и присуства интелектуалне детериорације. Састоји се од укупно 11 питања која испитују различита когнитивна подручја са укупним скором 30. Тест даје могућност скоровања: оријентације у времену и простору, непосредно понављање три речи, одложено присећање три речи, са уметнутом дистракцијом серијског одузимања или изговарање речи од пет слова уназад, извршавања троструког вербалног налога, понављања фразе тешке за изговор, читања написаног налога и његово извршавање, писање реченице и прецртавање слике укрштених петоуглова. Први део скале чине почетних 5 питања чија је функција процена памћења и репродукције упамћеног, пажње и оријентације. Други део скале односи се на способност именовања предмета, писања изабране реченице, цртања две делимично преклопљене геометријске фигуре и извршавања написаних и изговорених налога. Скала није валидна код особа са грубљим поремећајима моторике и особа без минималног образовног нивоа који захтева четири разреда основне школе, тако да су и ови параметри узети у обзир при формирању узорка. Укупан скор (сума скорова која се добија за сваки ајтем) ранжираних од минимум 0 (максимални когнитивни дефицит) до максималних 30 (без когнитивног дефицита). На основу сумационог скор на датом тесту могуће је одредити степен интензитета когнитивног дефицита (благи, умерени, тешки). Нижи сумациони скор, указује

на већи степен когнитивног оштећења. Уколико је испитаник испуњавао све елементарне захтеве, скор од 24 и нижи би указивао на постојање когнитивног дефицита (Bleeker и сар., 1988).

**Тест праћења трага форма А и Б - Trial making test form A and B** (Reitan, 1958; Spreen i Strauss, 1991, Павловић, 2003)

Тест се састоји од два дела од којих сваки део има специфичну намену. Форму А чини низ белих кружића распоређених случајним распоредом, у којима се налазе бројеви. Задатак испитаника је да повезује кружиће према редоследу бројева од 1-25. Овим делом се процењује пажња, односно концентрација, визуелно опажање, визуоспацијална процена и визуомоторне способности. Форма Б сем кружића беле боје означене бројевима од 1-12, садржи и кружиће сиве боје у којима се такође налазе бројеви од 1-12 распоређене случајним распоредом. Од испитаника се захтева да редом спаја кружиће наизменично повезујући беле и сиве кружиће, пратећи при томе истовремено и низ бројева. Други део теста поред наведеног процењује и комплексно концептуално праћење, које представља део егзекутивних способности. У обе форме теста је мерено време у секундама које је било потребно за завршавање теста. Испитивач указује испитанику на евентуалне грешке, које се одмах исправљају и задатак се завршава без грешака. Успешна реализација се мери на основу времена мереног у секундама које је било потребно да се заврши задатак и броја начињених грешака. Дужи временски период који је био потребан за успешно завршавање теста указује на лошије постигнуће. Уколико дође до релативног продужења времена у делу Б у односу на време за тест А, то указује на дисегзекутивност, односно поремећај комплексног концептуалног праћења, док апсолутна продужења времена упућују на генерализовану когнитивну дисфункцију. Сам тест је мултифакторијално условљен у односу на: моторну успореност, поремећај координације, сметње визуелног претраживања, лошу мотивацију или концептуалну конфузију.

**Ревидирана Векслерова скала памћења - Wechsler Memory Scale-revised WMS-R** субтестови ментална контрола, вербални распон и визуелни распон (Wechsler, 1987).

Ови суптестови служе за процену контроле релевантног тока асоцијација, визуелног и вербалног распона пажње. Збир пондерисаних скорова наведених суптестова омогућава израчунавање индекса пажње и концентрације. Суптест ментална контрола се састоји од више задатака које испитаник треба да изврши: бројање од 1-20, па од 20-1, затим да наведе месеце у години, и месеце у години уназад (понављање месеци је уведено као алтернатива понављању азбуке или абецеде, што је предвиђено оригиналном везијом теста, јер домаћа популација слабо зна да наведе азбуку или абецеду), затим операција сабирања где испитаник додаје +3 почевши од броја 1 па до 40, а затим операција одузимања, где се од броја 100 одузима по 7, па све док не наведе 5 бројева у низу. Суптест распон бројева се састоји од понављања низа цифара унапред и уназад. Укупно има 6 серија са по два низа исте дужине који су поређани по растућем броју цифара за понављање унапред и 6 серија са по два низа за понављање бројева уназад. Суптест распон визуелног памћења подразумева да испитаник памти редослед додиривања квадратића у низу са растућим бројем у сваком наредном покушају, прво идентично са испитивачем (што је узето као мера распона невербалне пажње), а затим уназад (што је узето као мера непосредног невербалног памћења). Унапред је



презентовано укупно 7, а уназад 6 серија покушаја. Коначан скор представља збир скорова са ова три суптеста, при чему се скорови са суптестова – распон бројева и визуелни распон – множе са два и сабирају са скором добијеним на суптесту – ментална контрола. Затим се тај сирови скор преводи у пондерисани, при чему се узима у обзир и старост испитаника. Коначан скор представља индекс пажње и концентрације. Виши коначан скор представља боље постигнуће на пољу пажње и концентрације.

#### ***4.1.4. Процена афективног статуса***

**Спиелбергеров тест анксиозности (Spielberger Anxiety Trait Inventory-State and Traite)**, мери тренутну и општу напетост испитаника (Spielberger, 1966).

Састоји се од два упитника са 20 стандардизованих тврдњи, на које испитаник може да одговори заокружујући један од 4 понуђена одговора (нимало, помало, умерено и веома се слажем). Укупан скор се добија сабирањем појединачних бодова и на основу њега се врши градација степена анксиозности. Укупан скор до 30 поена говори о ниском нивоу анксиозности, од 31-44 о умереном нивоу, а скорови изнад 45 о високом нивоу анксиозности.

#### **Бек–ова скала депресије - Beck Depression Inventory-BDI (Beck, 1961)**

Бекова скала публикована је 1961. године, и до сада је имала више ревизија. Последњи пут скала је ревидирана 1996. године када је значајно промењена како би се прилагодила ДСМ

ИВ критеријумима. Ова скала има значајно место у испитивањима због своје поузданости и валидности. Обухвата 21 аспект депресивности у виду тврдњи о себи. За сваки аспект депресивности су дате 4 тврдње градиране по тежини (од 0 до 3). Већи скор указује на тежу депресију. Максималан скор се добија сабирањем појединачних бодова, а износи 63. Укупни скор одређује тежину депресивних симптома, тако да скорови изнад 30 означавају тешку клиничку депресију. Питања се односе на симптоме депресије, и имају временску одредницу да трају „две недеље укључујући и данас“, што је минимум трајања за постављање дијагнозе велике депресивне епизоде.

#### ***4.1.5. Процена неуролошког статуса***

**Скала за мождани удар Националног института за здравље -NIHSS (Adams и сар, 2003; European stroke executive committee, 2003)**

NIHNS скала се користи као клинички инструмент за процену неуролошког статуса код пацијената у акутној фази можданог удара (Прилог бр. 4). Скала је погодна за предвиђање локализације лезије, а може да се користи и за процену тежине можданог удара. Показала се као добар предиктор краткотрајног и дуготрајног исхода код пацијената након можданог удара. Скала процењује стање свести, могућност усмеравања погледа, видно поље, функцију фацијалног нерва, моторну функцију леве и десне руке, моторну функцију леве и десне ноге, атаксију екстремитета, сензорну функцију, говор (афазису), дизартрију и феномен неглекта. Представља једну од најчешће коришћених скала у истраживањима, али и у клиничком раду. Сумациони скор представља кумлативни збир бодова са сваког ајтема скале, креће се у распону од 0 – 42, при чему виши скор указује на већи степен неуролошког оштећења.

#### **4.1.6. Процена функционалног статуса**

**Barthel-ov indeks (BI) - Скала функционалног статуса** (Collin, 1988; Mahoney, 1965; Wade, 1988).

Овом скалом процењује се функционални статус односно степен функционалне онеспособљености у активностима свакодневног живота. Широко се користи због своје поузданости, валидности, могућности за брзу примену. Састоји се од 10 питања о свакодневним активностима, са скором ранжираним од 0 (потпуна онеспособљеност) до максималних 100 (потпуна независност). Скор 0 - 24 - потпуна онеспособљеност, скор 25 - 49 – значајна, скор 50 - 74 – средња, скор 75 - 90 – блага, скор 91 - 99 – минимална, скор 100 - потпуна независност

#### **4.1.7. Процена квалитета живота**

**Short form - 36 upitnik (SF- 36) верзија 2.0.** (Ware, 1993 J; Ware, 2001).

Ово је данас најраспрострањенији упитник за мерење општег квалитета живота а у употреби је од 1992. године. Валидан је, репродуцибилан и брзо применљив инструмент, који омогућује да се детектује утицај различитих обољења на квалитет живота. Садржи 36 питања груписаних у осам аспеката (домена) квалитета живота, при чему се добијају два сумарна скор: сумарни физички скор (СФС) и сумарни ментални скор (СМС). За сумарни физички скор најважнији су следећи домени: опште здравље, физичко функционисање, улога физичког функционисања, телесни бол.

За сумарни ментални скор најважнији су следећи домени: ментално здравље, виталност, улога емоционалног функционисања, социјални односи.

Вредности сваког од осам основних домена су укључени у формуле за израчунавање вредности сумарног физичког и сумарног менталног скор, који су аутори стандардизовали тако да вредност сваког домена за општу америчку популацију износи  $50 \pm 10$ . Тим поступком се избегава појава екстремно добрих (“проблем таванице”) и екстремно лоших (“проблем пода”) одговора, а такође олакшава интерпретација односно компарација резултата.

## **4.2. Протокол истраживања**

Истраживање је вршено у неурофизиолошкој лабораторији Завода за физиологију Медицинског факултета у Новом Саду у периоду од маја 2011. године до септембра 2013. године. Сви пацијенти су предходно били упознати са циљевима истраживања и потписали су сагласност за учествовање. Код болесника у акутној фази ИМУ начињен је неуролошки преглед, компјутеризована томографија или магнетна резонанца мозга, процена функционалног статуса, процена присуства фактора ризика за настанак цереброваскуларне болести, регистрација когнитивних евоцираних потенцијала и реакционог времена, а извршено је и неуропсихолошко испитивање. Неуролошки преглед је извршен од стране ординирајућег специјалисте неуролога одмах по пријему болесника на хоспитално лечење. Неуролошки статус је оцењен путем NIHSS скале за процену јачине можданог удара. Компјутеризована томографија је обављена или истог дана приликом пријема болесника на

хоспитално лечење или у року од наредних неколико дана (уколико се пацијент налазио у тешком соматском стању) ради потврде дијагнозе акутног исхемичког можданог удара. Код одређеног броја испитаника поред компјутеризоване томографије примењена је и метода магнетне резонанце, најчешће неколико дана након пријема на хоспитално лечење. У датој ситуацији узет је у обзир снимак магнетне резонанце. У ситуацији када је урађена и контролна компјутеризована томографија након неколико дана услед претпоставке о бољој демаркацији можданих лезија, узет је у обзир онај снимак који боље визуализује присуство можданих лезија.

Налаз компјутеризоване томографије и магнетне резонанце је описан од стране специјалисте радиолога, који није био упознат са циљевима и хипотезама истраживања, а на основу тих налаза установљена је локализација лезије, величина лезије, присуство немих инфаркта, кортикална и субкортикална атрофија. Функционални статус је процењен Бартел индексом непосредно пре отпуста из хоспиталних услова лечења.

Прва регистрација КЕП обављена је након хоспиталног боравка а у току акутне фазе ИМУ, односно у периоду унутар четири недеље од настанка акутног исхемичког можданог удара. Исти дан обављено је и неуропсихолошко тестирање.

Неуропсихолошком батеријом тестова обухваћена је процена пажње и концентрације, визуелног памћења, визуелноспацијалних и визуелноконструктивних способности, егзекутивних функција. Извршена је и процена присуства депресивних обележја и фактора ризика за настанак цереброваскуларне болести.

Друга регистрација КЕП обављена је три месеца од можданог удара, а пацијенти су долазили у неурофизиолошку лабораторију у преподневним сатима наспавани и одморни. Два пацијента су у периоду између снимања умрла па је друга регистрација обављена са 58 испитаника.

Код контролне групе здравих добровољаца испитано је присуство фактора ризика за цереброваскуларну болест и примењена је иста батерија неуропсихолошких тестова, као и у групи болесника са акутним исхемичким можданим ударом. За све испитанике обухваћене овом студијом, вођен је протокол истраживања, прецизно дизајниран пре самог испитивања.

### **4.3. Методе статистичке обраде података**

Подаци су прикупљани по обрасцима приказаним у Прилогу 1, 2 и 3. Добијени подаци су верификовани од аутора, груписани, кодирани и унети у посебно креирану базу података. Током уноса вршена је додатна валидација (логичка контрола) прикупљених података. Статистичка обрада је вршена програмом R верзија 3.1.0.

Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених резултата: апсолутни бројеви, релативни бројеви, аритметичка средина ( $X$ ), стандардна девијација ( $SD$ ), опсег вредности

За процену статистичке значајности разлика добијених резултата коришћени су: Mann Whitney U тест, Kruskal-Wallis H, Wilcoxon, Студентов t-тест, ANOVA и HI-квадрат тест. Повезаност варијабли, скала, скорова испитивана регресионом и корелационом анализом

(Pearsonov и Spearman-ov koeficiјent korelacije).

Multivariјantna logistička regresiona analiza korištena je za otkrivanje nezavisnih prediktora kognitivnog oštećenja nakon moždanog udara.

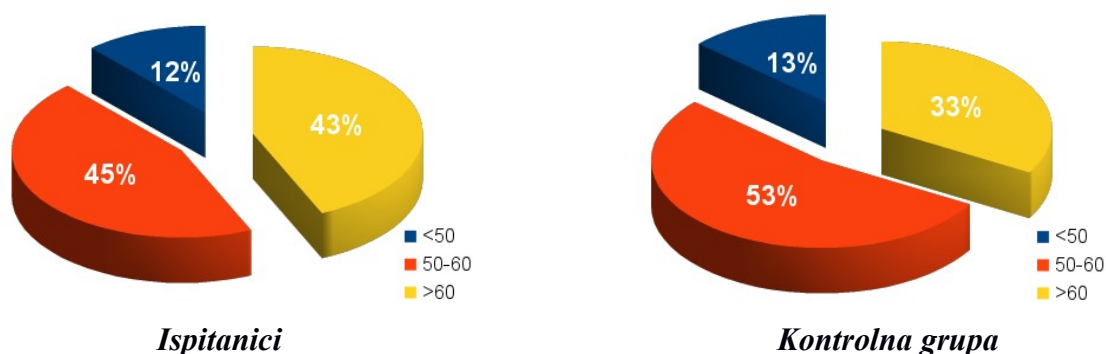
Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

## 5. Резултати

### 5.1. Социодемографске карактеристике узорка

Анализом је обухваћено 60 пацијената са исхемичним можданим ударом (група ИМУ) и 30 здравих испитаника (контролна група). Пре свега испитали смо да ли постоји статистички значајна разлика између група у односу на пол, узраст, степен едукације, брачни статус - карактеристике релевантне за примењене методе. Уколико би постојале разлике између група по неком од наведених социодемографских обележја, обавеза је да се у даљим статистичким анализама ова разлика узме у обзир. У циљу тестирања значајности разлика између група коришћене су методе хи квадрат теста и Студентовог т-теста.

Просечна старост оболелих од ЦВИ је била  $58.8 \pm 7.38$ , заступљеније су жене (51.67%), док је у контролној групи просечна старост  $57.1 \pm 6.05$  и такође је више било особа женског пола. Нису утврђене статистички значајне разлике у полној структури ( $p=0.882$ ) и просечној старости ( $p=0.248$ ) између групе испитаника и контролне групе. Разлика у дистрибуцији болесника у односу на добне групе такође није статистички значајна ( $p=0.658$ ) (графикон 1).



*Графикон 1. Дистрибуција према годинама живота*

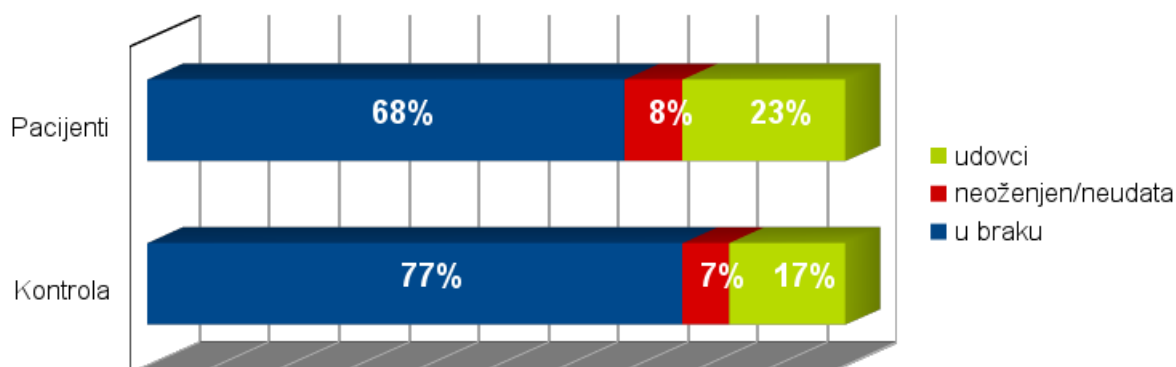
Највећи број испитиваних болесника је имао средњу стручну спрему 33 (55,55%), а најмањи број вишу стручну спрему 3 (5,00%). У контролној групи 53% испитаника имало је средњу стручну спрему, што се види на приложеном графичком приказу (графикон 2). Није регистрована статистички значајна разлика у нивоу образовања између оболелих и контролне групе ( $p=0,813$ ). У групи болесника највише је било ожењених/удатих пацијената (68 %), као и у контролној групи (77%) те није установљена статистички значајна разлика између група ( $p= 0.71$ ) (графикон 3).



*Контролна група*

*Испитаници*

**Графикон 2. Стручна спрема контролне групе и групе испитаника**

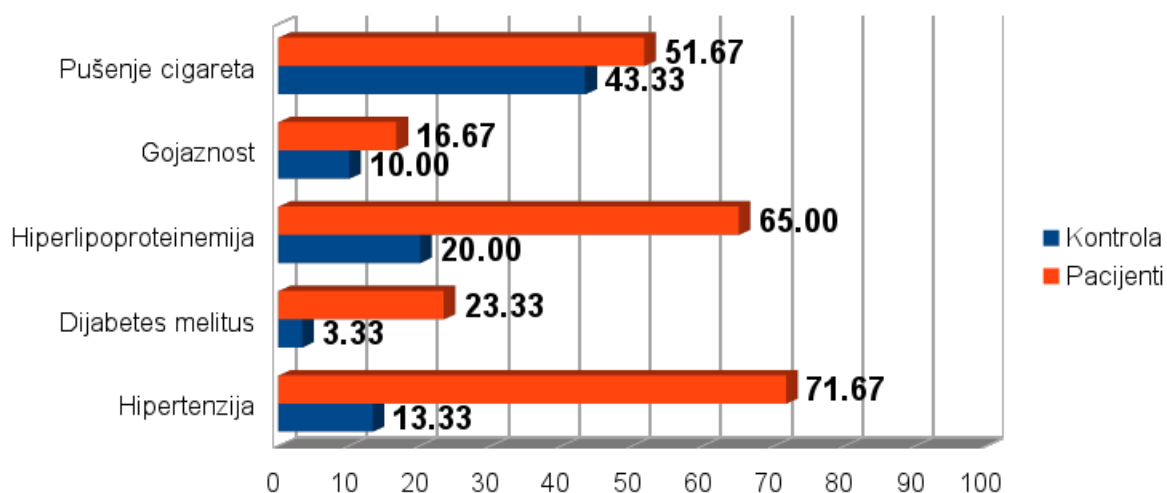


**Графикон 3. Брачни статус контролне групе и групе испитаника**

## 5.2. Васкуларни фактори ризика

Сви анализирани фактори ризика за мождани удар су у већем проценту присутни у групи са ИМУ у односу на контролну групу. Међутим, није нађена статистички значајна разлика између испитиваних група када је у питању заступљеност пушења цигарета ( $\chi^2 = 0.27$ ,  $p > 0.1$ ), гојазност ( $\chi^2 = 0.28$ ,  $p > 0.05$ ). Учесталост дијабетеса меллитуса значајно се разликује у групама здравих и болесних ( $\chi^2 = 4.41$ ,  $p < 0.05$ ), при чему 23.33 % испитаника у групи болесних пати од дијабетеса, док у групи здравих тај проценат износи 3.33 %. Разлике између здравих и болесних забележене су и на варијабли артеријска хипертензија ( $\chi^2 = 24.99$ ,  $p < 0.01$ ). Разлике међу здравима и пацијентима са АИМУ регистроване су и у погледу заступљености хиперлиппротеинемije ( $\chi^2 = 14.45$ ,  $p < 0.001$ ). У групи болесних, од хиперлиппротеинемije пати 65%, а у групи здравих 20 %.





Графикон 4. Фактори ризика за мождани удар

## 5.3. Когнитивни статус-неурофизиолошка процена

### 5.3.1. Регистрација П300 потенцијала

#### Контролна група

Код свих здравих испитаника односно субјеката у контролној групи добијен је П300 одговор. Резултати мерења латенце и амплитуде П300 потенцијала у контролној групи приказани су у табели 1. Колмогоров-љевим тестом није установљено да дистрибуција добијених вредности значајно одступа од нормалне (Гаусс-ове) дистрибуције тако да су резултати анализирани параметријским методама.

Табела 1. Вредности латенце и амплитуда П300 потенцијала у контролној групи

(-средња вредност, SD-стандардна девијација, минимална и максимална регистрована вредност)

П300	регион	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm 2.5SD$	Макс.вредност	Мин.вредност
Латенце[ms]	Fz	351.31 ± 22.86	351.31 ± 57.15	395	304.25
	Cz	354.6 ± 21.37	354.6 ± 53.42	399.4	327
	Pz	359.45 ± 21.81	359.45 ± 54.52	391.5	321.6
Амплитуде [μV]	Fz	8.74 ± 2.95		13.2	3.25
	Cz	8.81 ± 3.42		13.9	2.21
	Pz	8.23 ± 2.92		12.9	3.8

#### Дефинисање нормативних вредности П300 латенци

За дефинисање интервала нормалности кориштен је метод 2.5 СД изнад и 2.5 СД испод средње вредности латенце П300 у контролној групи. У овако дефинисаном интервалу налазиле су се све вредности латенци код здравих испитаника на свим посматраним електродама. У табели 1 приказане су горње границе интервала нормалности за латенце П300 које имају клиничку важност за разлику од доњих граница. У највећем броју студија које анализирају вредности латенци П300, горња и доња граница интервала нормалности

дефинишу се као 2,5 или 3 SD. Према консензусу Америчког електроенцефалографског удружења при статистичкој обради стандардних вредности ЕП-а потребно је узети 2,5 стандардне девијације (SD). Избор интервала од + 2,5 СД је веома чест у литератури о П300, а у овој студији су све регистроване вредности латенци П300 код испитаника контролне групе биле у оквиру овако дефинисаних интервала нормалности. Одређивање нормативних вредности код амплитуда П300 није обављен због великих SD.

### Утицај старосне доби

С обзиром да литературни подаци указују на зависност П300 компоненте од старосне доби испитаника, анализирана је корелација латенце и амплитуде П300 и година живота испитаника у контролној групи (табела 2).

**Табела 2. Корелација између латенци П300 и старосне доби испитаника у контролној групи**

П300	r	p	интерцепт [ms]	нагиб [ms/год]
Fz	0.5453207	0.00183	214.19	2.464
Cz	0.5413174	0.002008	201.29	2.7654
Pz	0.4257308	0.019	232.9495	2.2316

r-Пирсонов коефицијент корелације, p-степен значајности, интерцепт, нагиб-елементи линије регресије

### Утицај пола

У контролној групи жене и мушкарци показали су разлике у вредностима латенци П300 на Fz електроди и вредности амплитуда на Cz електроди. Међутим групе су се међусобно разликовали и по старости као и по вредности MMS скорa. Да би искључили ефекат старости и MMS скорa, испитивање утицаја пола обавили смо анализом варијансе (пол као фактор) са предходном анализом коваријансе (старост и MMS скор као коваријанте, табела 3).

**Табела 3. Резултати анализе значајности разлике у вредностима П300 латенци између мушкараца и жена у контролној групи. (ANCOVA)**

П300	Пол (фактор)	Старост (ковар.)	MMS (ковар.)
Fz	0.1876	41.0127**	5.3510*
Cz	0.7411	10.0073**	11.8621**
Pz	0.3826	10.7404**	32.6089**

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

### П3а врх

Код неких испитаника је сем П3б идентификован и П3а врх, односно била је W форма П300 таласа. У оквиру групе здравих испитаника идентификација П3а таласа била је могућа код 4 испитаника (13.3%) што се не разликује од других студија реферисаних у литератури (Polich, 2007; Duncan, 2009). Није било значајне разлике у полу, старости нити MMSE скору између подгрупе испитаника код којих се региструје П3а врх у односу на подгрупу код којих

овај врх није идентификован.

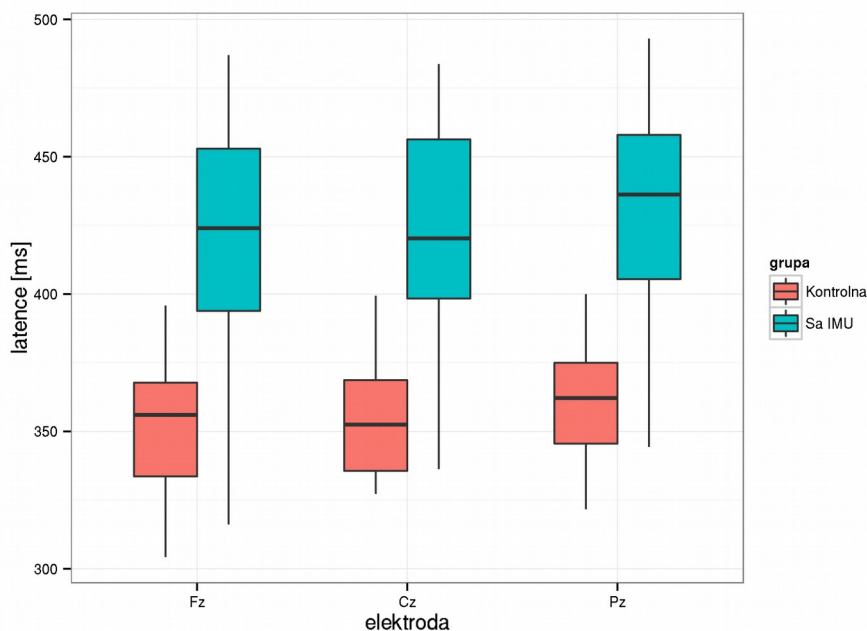
### Група са ИМУ

Вредности амплитуде и латенце П300 таласа (средња вредност, стандардна девијација, минимална и максимална регистрована вредност) у групи болесника у акутној фази можданог удара приказане су на табели 4.

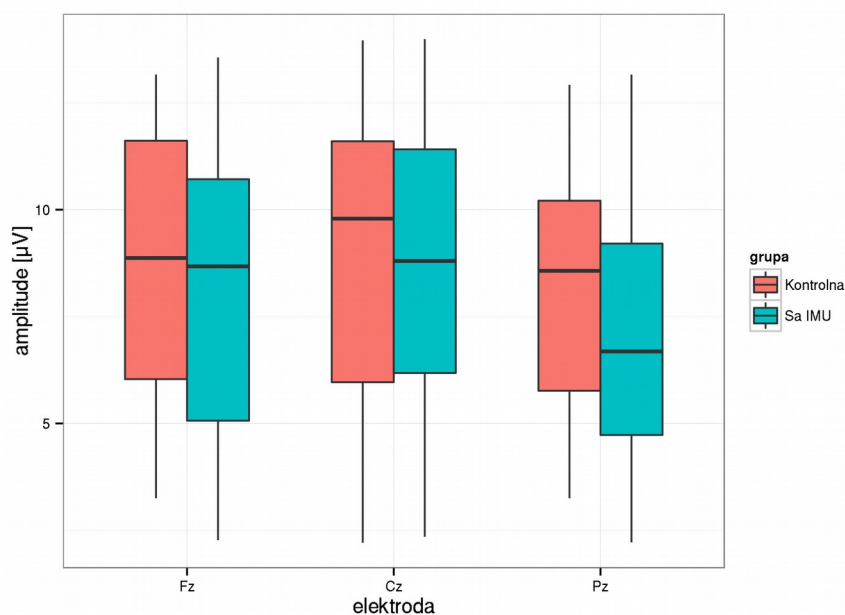
**Табела 4. Вредности латенце и амплитуда П300 потенцијала у групи болесника са ИМУ на првој регистрацији**

П300	Регион	$\bar{X} \pm SD$	Патолошке вредности (%)	Макс вредност	Мин. вредност
Латенце[ms]	Fz	417.98 ± 42.64	61	486.99	316.12
	Cz	423.57 ± 40.32	65	483.75	336.25
	Pz	430.51 ± 34.54	68	493.00	344.35
Амплитуде [μV]	Fz	8.17 ± 3.47		13.56	11.29
	Cz	8.45 ± 3.16		13.99	11.64
	Pz	6.76 ± 2.74		13.16	10.94

Утврђена је статистички значајна разлика у просечним вредностима латенци између групе оболелих и контролне групе над свим посматраним ареалима мозга (Fz, Cz, Pz  $p < 0.001$ , графикон 5). Анализом добијених резултата утврђена је статистички значајна разлика и у вредностима амплитуда П300 на Pz електроди ( $p = 0.02$ , графикон 6).



**Графикон 5. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди у групи испитаника са ИМУ и контролној групи**



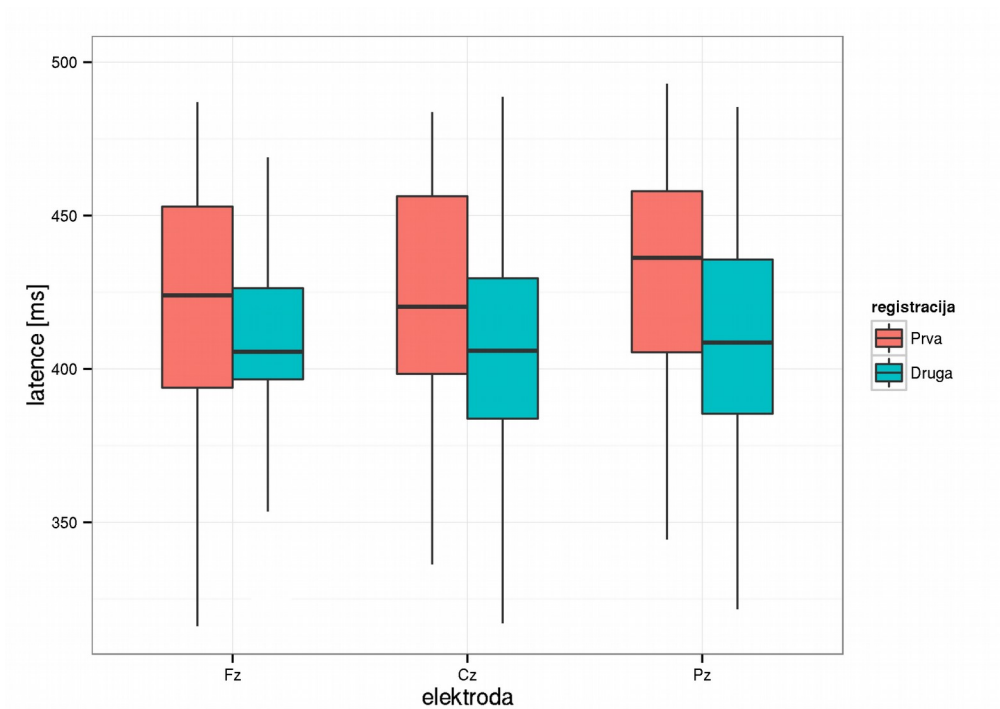
**Графикон 6. Просечне вредности амплитуда П300 на Fz, Cz i Pz електроди у групи испитаника са ИМУ и контролној групи**

Врх П3а таласа идентификован је код 20 пацијената (33.3%), што је било статистички значајно чешће у односу на контролну групу ( $p= 0.0475$ ). Између болесника код којих се јављао П3а талас и болесника код којих овај талас није постојао није било значајних разлика у старости и полу. Статистички значајне разлике између ове две групе постојале су у вредностима MMS скорa. Иако су болесници са П3а таласом имали значајно више MMS скорове, они су у поређењу са контролном групом имали статистички значајно ниже MMS скорове ( $p<0.001$ ).

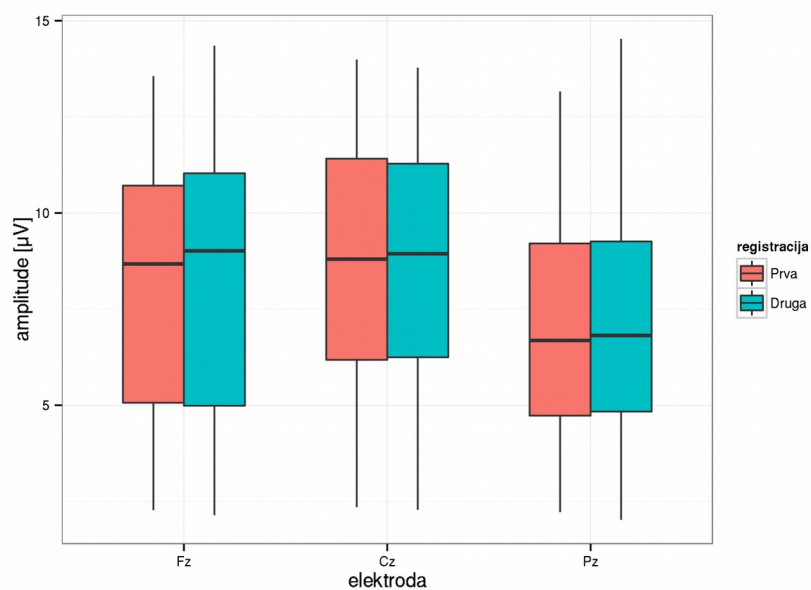
При другој регистрацији, три месеца након можданог удара, латенце П300 показале су тенденцију опоравка (табела 5.), тако да су латенце П300 биле статистички значајно краће на другој у односу на прву регистрацију. (Fz-  $p= 0.02$ , Cz-  $p<0.01$ , Pz-  $p<0.01$ , графикон 7). Процент абнормалних вредности на Fz ареалу мозга пао је са 61% у акутној фази можданог удара на 45% три месеца од можданог удара, али то није била статистички значајна разлика. С друге стране амплитуде П300 нису се опоравиле у току 3 месеца праћења тако да није забележена разлика између две регистрације без обзира на посматрани ареал мозга (графикон 8).

**Табела 5. Вредности латенце и амплитуда П300 потенцијала у групи болесника на другој регистрацији**

П300	регион	$\bar{X} \pm SD$	Патолошке вредности (%)	Макс вредност	Мин. вредност
Латенце[ms]	Fz	408.86 ± 33.69	45	494.05	324.25
	Cz	407.64 ± 42.18	43	499.41	317.05
	Pz	409.38 ± 37.31	45	485.40	321.63
Амплитуде [µV]	Fz	8.30 ± 3.50		14.35	2.14
	Cz	8.57 ± 3.26		13.78	2.28
	Pz	6.92 ± 3.88		14.53	2.02



**Графикон 7. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди код испитаника у акутној фази ИМУ (прва регистрација) и три месеца након ИМУ (друга регистрација)**

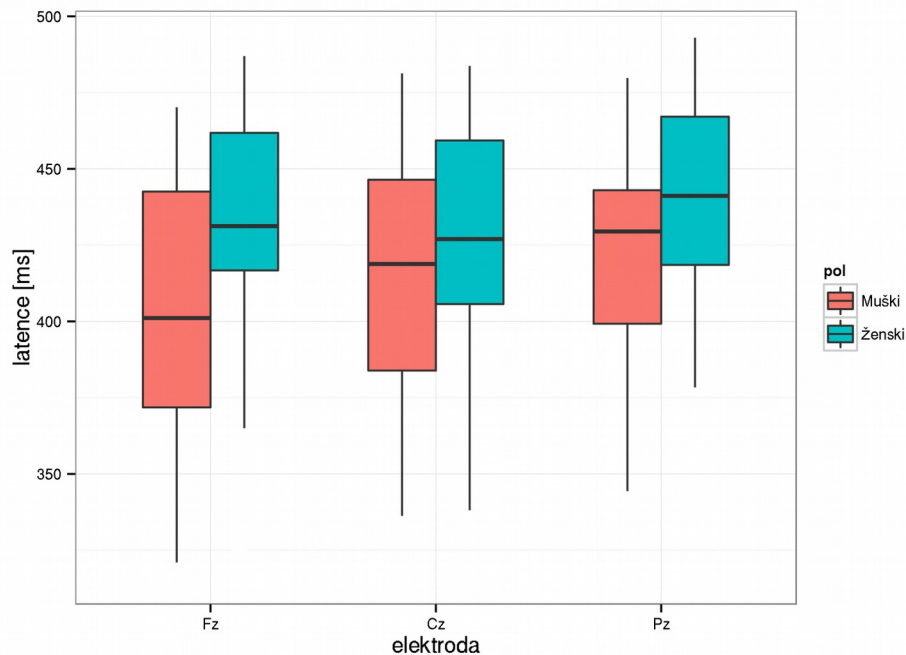


**Графикон 8. Просечне вредности амплитуда П300 на Fz, Cz и Pz електроди код испитаника у акутној фази ИМУ (прва регистрација) и три месеца након ИМУ (друга регистрација)**

Поредили смо П300 латенце између групе мушкараца и групе жена. Жене су имале значајно дуже латенце и ниже амплитуде П300 након можданог удара у односу на особе мушког пола. (Fz-  $p < 0.01$ , Pz-  $p = 0.02$ , графикон 9).

Већи број патолошких вредности П300 имале су особе женског пола (Fz-84 %, Cz-68 %, Pz- 77%) у односу на мушкарце (Fz 38%, Cz-62%, Pz-59%), што је евидентно мање, али ипак не представља у статистичком смислу сигнификантну разлику.

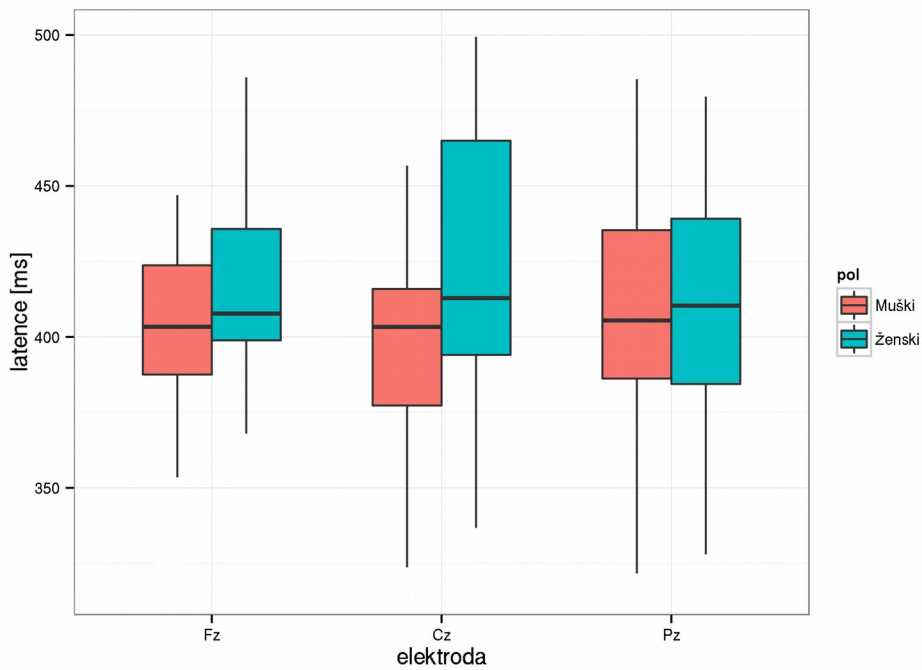
Статистички значајне разлике нису установљене ни у вредностима амплитуда П300 између полова.



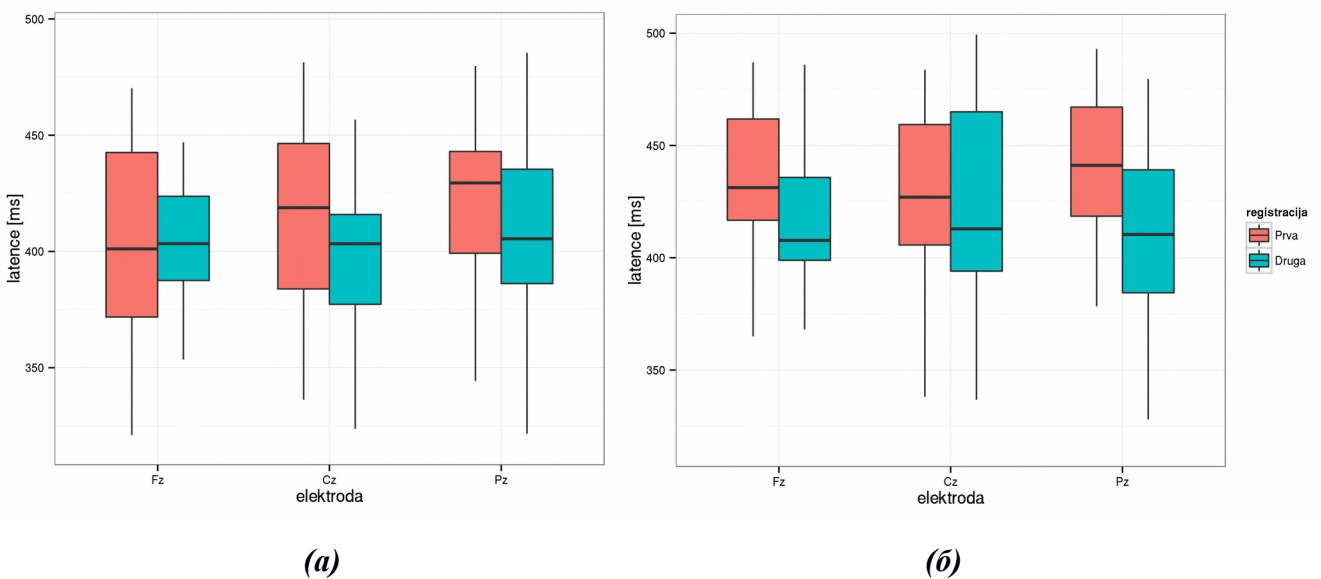
**Графикон 9. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди код испитаника мушког и женског пола у акутној фази ИМУ**

Анализом вредности П300 латенци три месеца након ИМУ, уочава се да је опоравак П300 латенце код особа женског пола био бржи у односу на мушки пол (графикон 11), тако да након три месеца на другој регистрацији разлике у латенцама П300 између мушког и женског пола није било (графикон 10). Процент патолошких вредности П300 латенци је такође смањен на (Fz-48%, Cz-55%, Pz-48%). Код мушкараца опоравак П300 латенци је био мањи, Fz-41%, Cz-31%, Pz-41%.



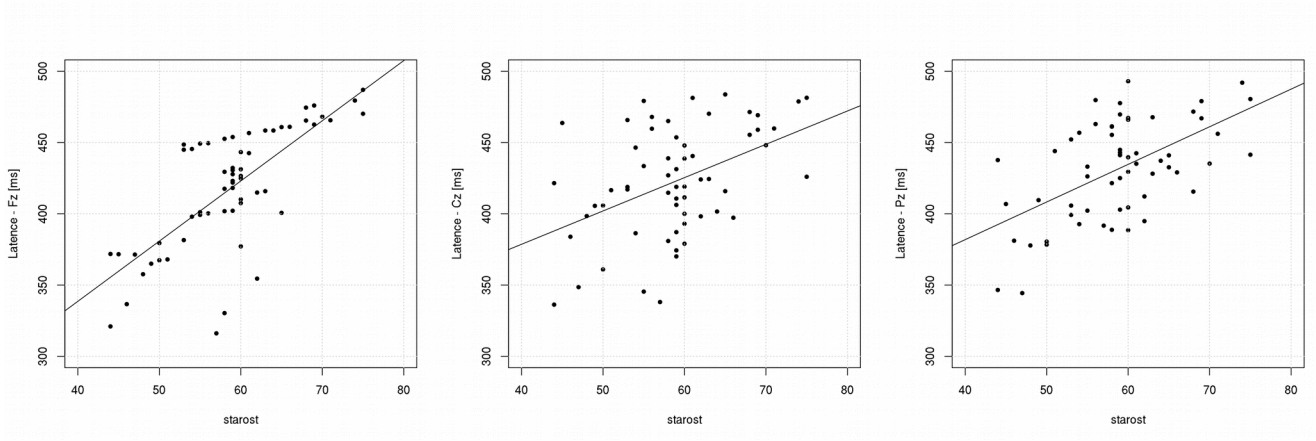


**Графикон 10. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди код испитаника мушког и женског пола три месеца од ИМУ**



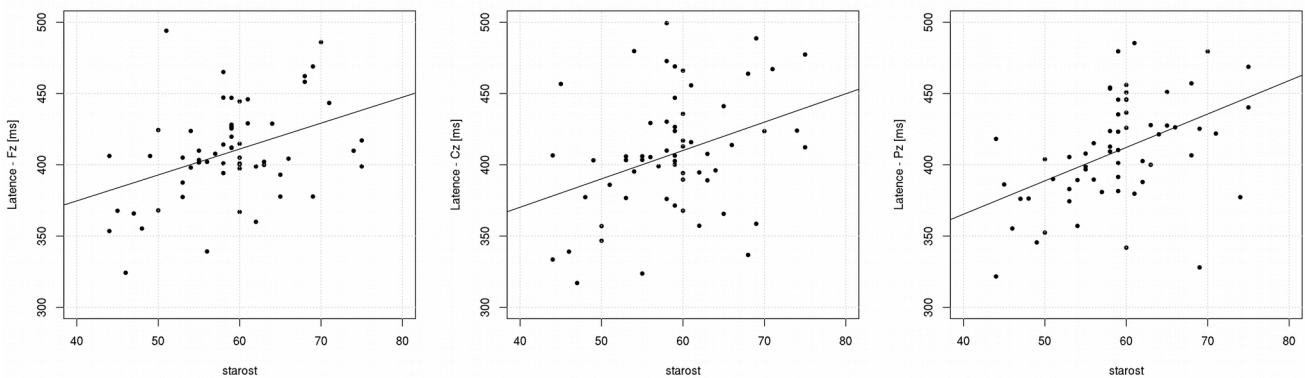
**Графикон 11. Опоравак П300 латенци код особа мушког (а) и женског (б) пола.**

Анализирајући утицај старосне доби уочено је да након можданог удара постоји корелација између старосне доби и вредности латенце П300 у акутној фази (графикон 12). Поредићи вредности амплитуда и старосне доби може се закључити да не постоји корелација нити у акутној фази, нити три месеца након можданог удара, Fz elektroda ( $r=0.73$ ;  $p<0.01$ ), Cz elektroda ( $r=0.45$ ;  $p<0.01$ ), Pz elektroda ( $r=0.56$ ;  $p<0.01$ )



**Графикон 12. Корелације латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди са старосном доби испитаника у акутној фази ИМУ**

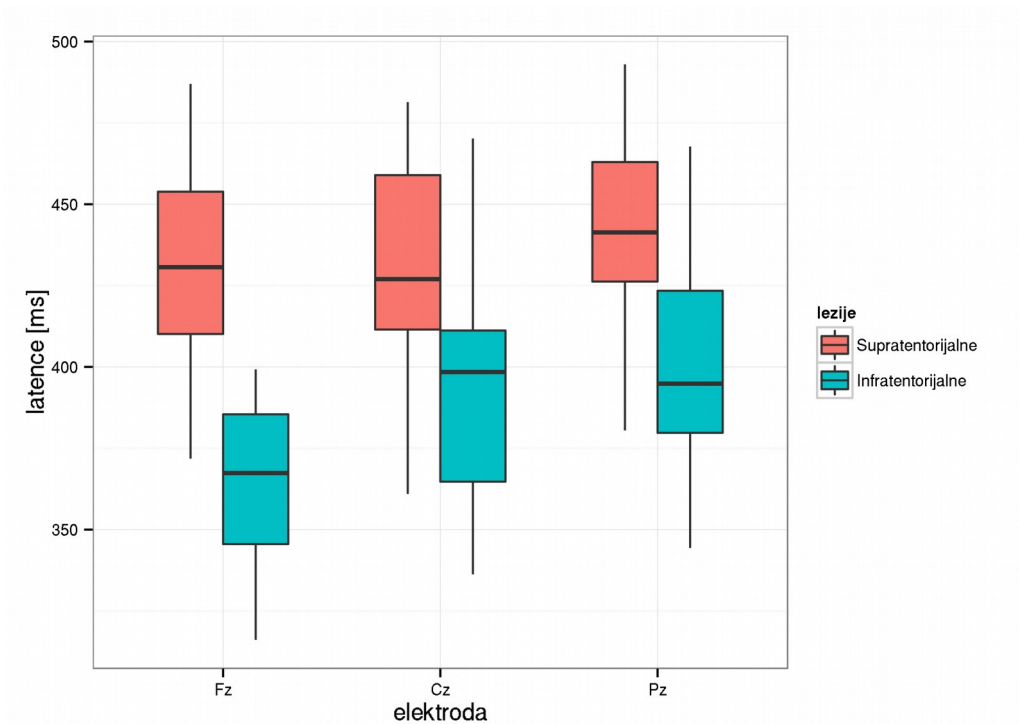
Корелације старосне доби испитаника и вредности латенци П300 на другој регистрацији три месеца након ИМУ статистички су значајне (Fz електрода  $r=0.40$ ;  $p<0.01$ ; Cz електрода  $r=0.35$ ;  $p<0.01$ ) Pz електрода  $r=0.46$ ;  $p<0.01$ ) и дате су на графичком приказу (графикон 13).



**Графикон 13. Корелације латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди са старосном доби испитаника три месеца након ИМУ**

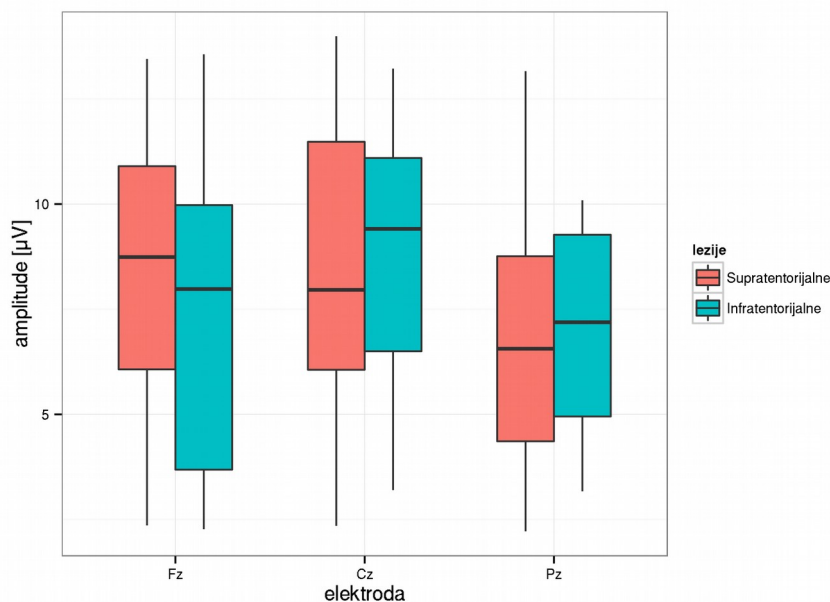
### Локализација лезије

Анализирали смо вредности латенце и амплитуда П300 код пацијената са супратенторијалним лезијама у односу на групу са инфратенторијалним лезијама. Латенце П300 су статистички значајно дуже код супратенторијалних лезија над сва три посматрана ареала мозга ( $p<0.01$ , графикон 14).



**Графикон 14. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди у зависности од локализације лезије**

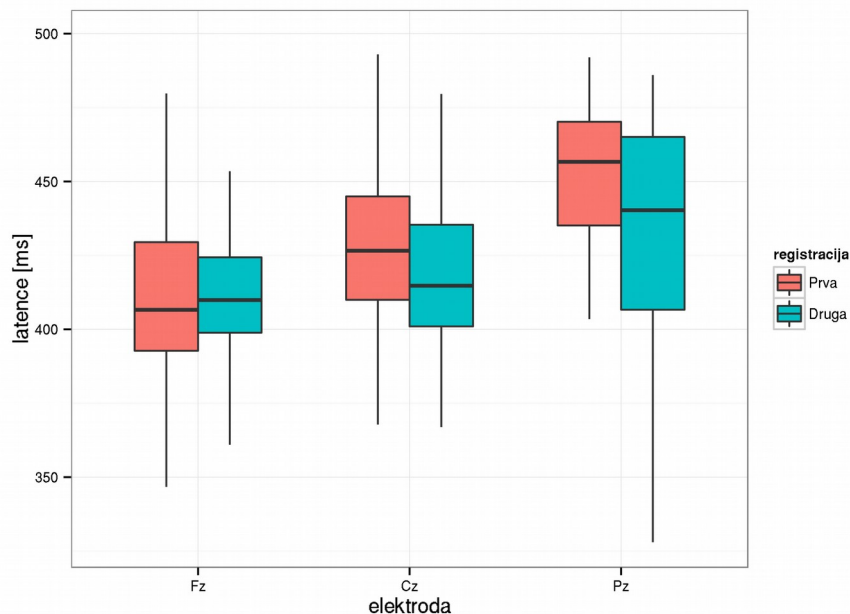
Амплитуде су биле веће у групи са инфратенторијалним лезијама на Cz и Pz електроди, али та разлика није била статистички значајна (графикон 15).



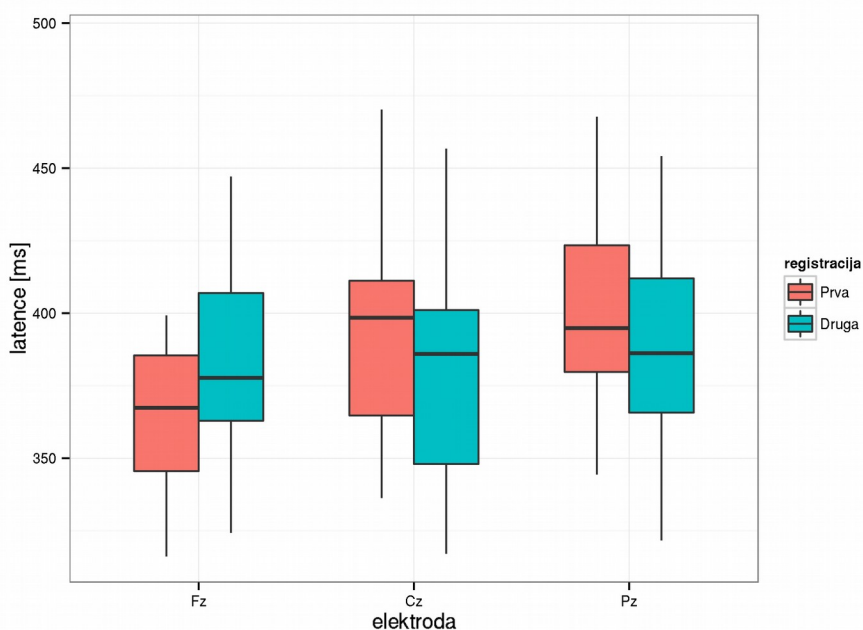
**Графикон 15. Просечне вредности амплитуда П300 на Fz, Cz и Pz електроди у акутној фази ИМУ у зависности од локализације лезије**

На другој регистрацији три месеца након могућег удара уочили смо да су се латенце П300 код супратенторијалних лезија опорављале брже него код инфратенторијалних. Код супратенторијалних лезија постоји статистички значајна разлика између две регистрације на свим ареалима мозга (Fz  $p < 0.01$ , Cz  $p = 0.02$ , Pz  $p < 0.01$ , графикон 16). Пратећи опоравак латенци П300 код инфратенторијалних лезија и поредећи вредности на првој и другој

регистрацији статистички значајна разлика постојала је само на Cz електроди (графикон 17).

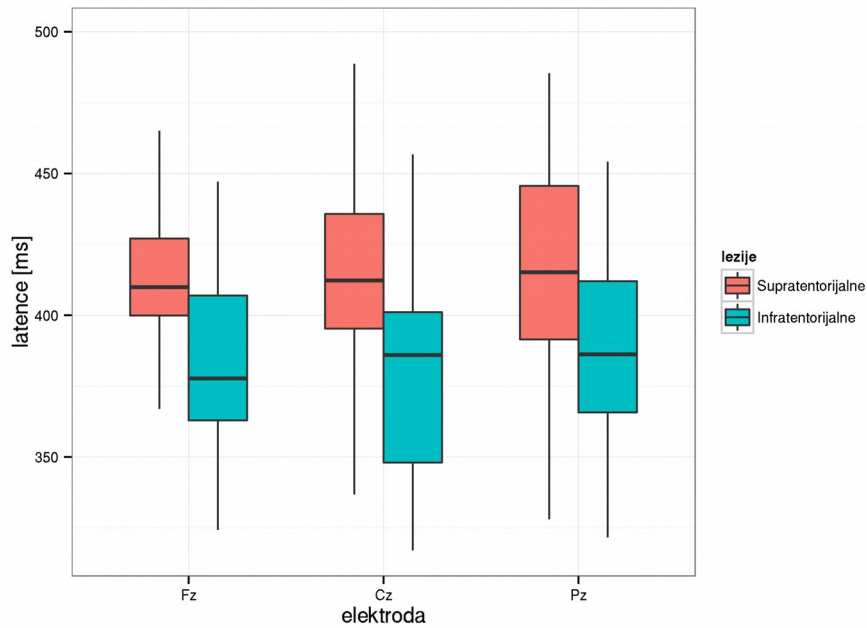


**Графикон 16. Опоравак П300 латенци на Fz, Cz и Pz електроди код супратенторијалних лезија између две регистрације**



**Графикон 17. Опоравак П300 латенци на Fz, Cz и Pz електроди код инфратенторијалних лезија између две регистрације**

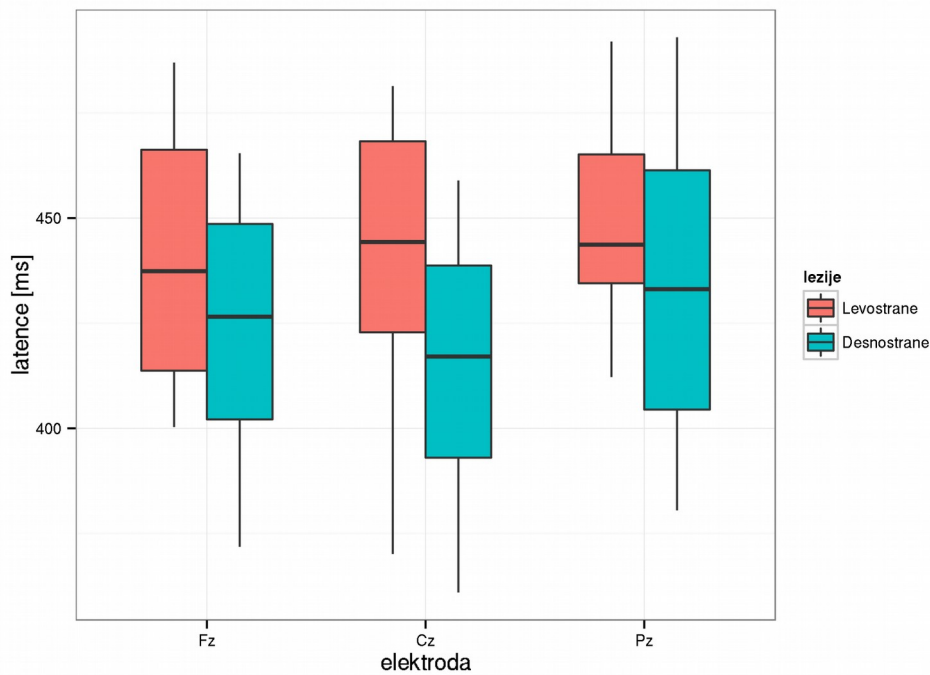
И након три месеца од можданог удара латенце П300 су статистички значајно дуже код супратенторијалних лезија (Fz-  $p < 0.05$ ; Cz -  $p < 0.01$ , Pz-  $p < 0.05$ , графикон 18).



**Графикон 18. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроду три месеца од ИМУ и зависности од локализације лезије**

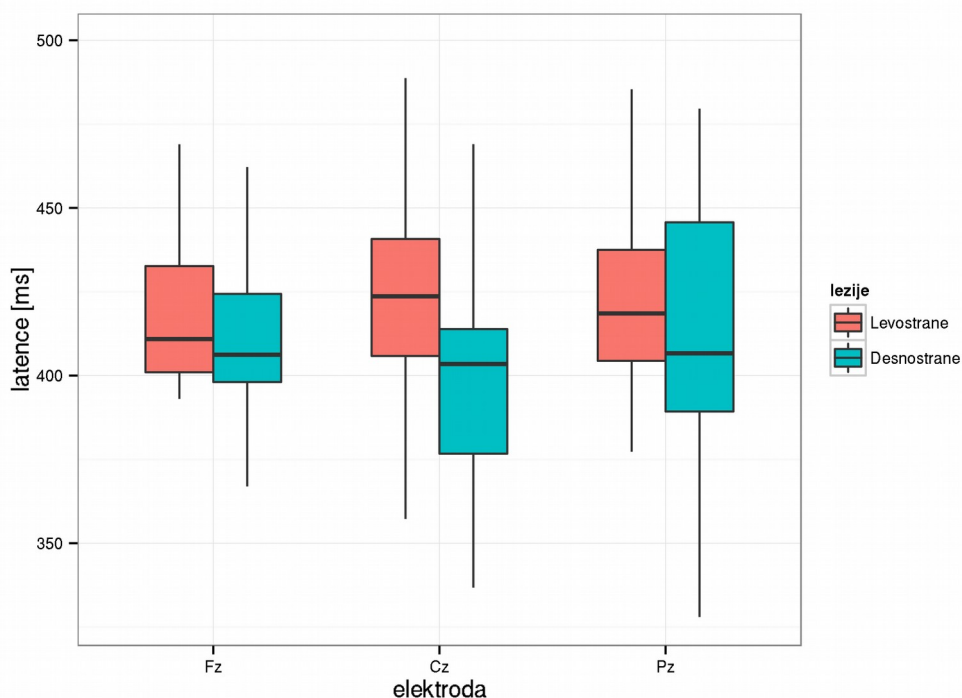
У групи пацијента са супратенторијалном лезијом, 66.7% је имало лезију у кортико субкортикалним структурама, а њих 33.3% у субкортикалним структурама. Латенце П300 су статистички значајно дуже код пацијената са лезијама у кортикосубкортикалним структурама над Пз електродом, док над осталим ареалима није било статистички значајне разлике. Амплитуде су биле сличних вредности код обе групе.

Поредећи пацијенте са левостраним и десностраним лезијама нађено је да су пацијенти са левостраним лезијама имали дуже латенце П300, статистички значајно дуже на Cz електроди ( $p < 0.01$ , графикон 19), док разлике у амплитудама није било.



**Графикон 19. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди у акутној фази ИМУ код десностраних и левостраних лезија**

Након три месеца разлика је на нивоу статистичке значајности ( $Cz=0.046$ ), док на другим ареалима мозга није било значајне разлике, (графикон 20).



**Графикон 20. Просечне вредности латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди три месеца након ИМУ код десностраних и левостраних лезија**

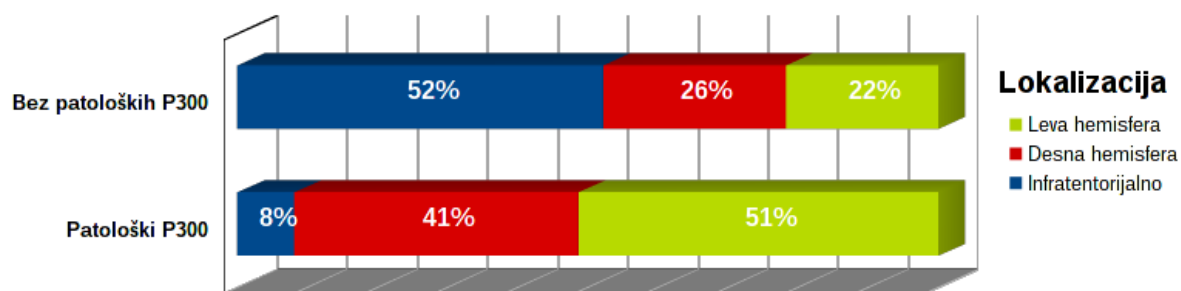
У циљу сто детаљније анализе утицаја појединих локализација лезија на когнитивни статус пацијената са ИМУ, као групишућа варијабла узето је постојање паталošких вредности П300 латенци. Формиране су подгрупе испитаника са ИМУ које имају патолошке



вредности П300 за сваки ареал мозга посебно, као и подгрупе испитаника са ИМУ који немају патолошке вредности П300 латенци.

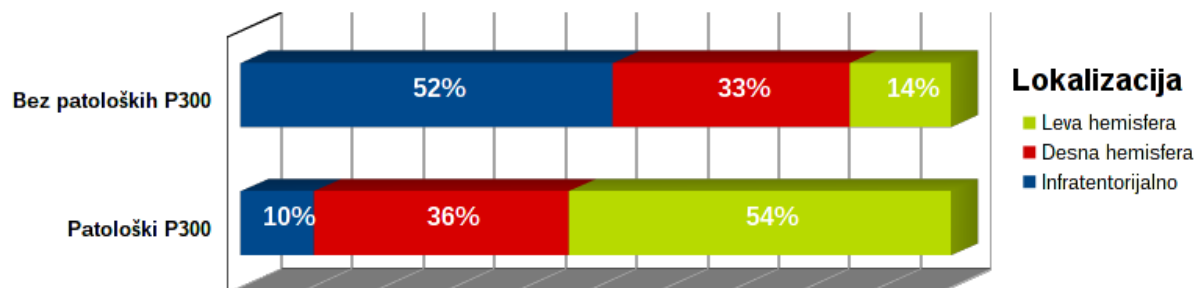
Поредећи локализације лезија између групе пацијената са патолошким вредностима П300 и групе пацијената без патолошких вредности П300, евидентно је да у групи болесника са патолошким вредностима П300 лезија најчешће локализована у левој (доминантној) церебралној хемисфери али је статистичка значајност забележена само на Pz електроди ( $p=0.017$ ). Група болесника без патолошких вредности П300 имала је најчешћу инфратенторијалну локализацију можданог удара, што је статистички чешће него у групи са патолошким П300 вредностима ( $Fz p<0.01$   $Cz p=0.017$ ).

Од укупно 37 пацијената који имају патолошке П300 вредности на Fz ареалу мозга, 3 болесника су имали инфратенторијалне лезије, 15 десностраних а 19 левостраних. У групи болесника без патолошких вредности 12 болесника су имали инфратенторијалне лезије, 6 десностраних а 5 левостраних. Постојала је статистички значајна разлика између две подгрупе болесника када су у питању инфратенторијалне лезије  $p<0.01$ , док разлика није било код левостраних и десностраних лезија у хемисферама, (графикон 21).



**Графикон 21. Локализација лезија код болесника са и без патолошких П300 латенци на Fz електроди**

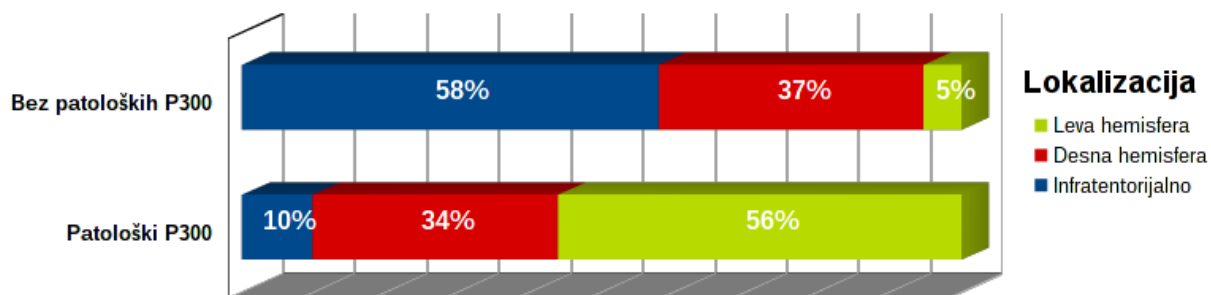
Од укупно 39 пацијената са патолошким П300 на Cz ареалу мозга, 4 болесника су имали инфратенторијалне лезије, 14 десностраних а 21 левостраних. У групи болесника без патолошких вредности 11 болесника су имали инфратенторијалне лезије, 7 десностраних а 3 левостраних. Болесници без патолошких П300 имали су значајно чешће лезије инфратенторијално ( $p=0.017$ ), док разлике у лезијама на хемисферама нису статистички значајне (графикон 22).



**Графикон 22. Локализација лезија код болесника са и без патолошких П300 латенци на Cz електроди**

Од укупно 41 пацијената са патолошким П300 на Pz ареалу мозга, 4 болесника су имали инфратенторијалне лезије, 14 десностраних а 23 левостраних. У групи болесника без патолошких вредности 11 болесника су имали инфратенторијалне лезије, 7 десностраних а 1

левостране. Болесници са патолошким П300 имали су значајно чешће лезије у левој хемисфери ( $p=0.017$ ), док су болесници без патолошких П300 имали су значајно чешће лезије инфратенторијално ( $p<0.01$ ), а значајне разлике у лезијама у десној хемисфери није било, (графикон 23).

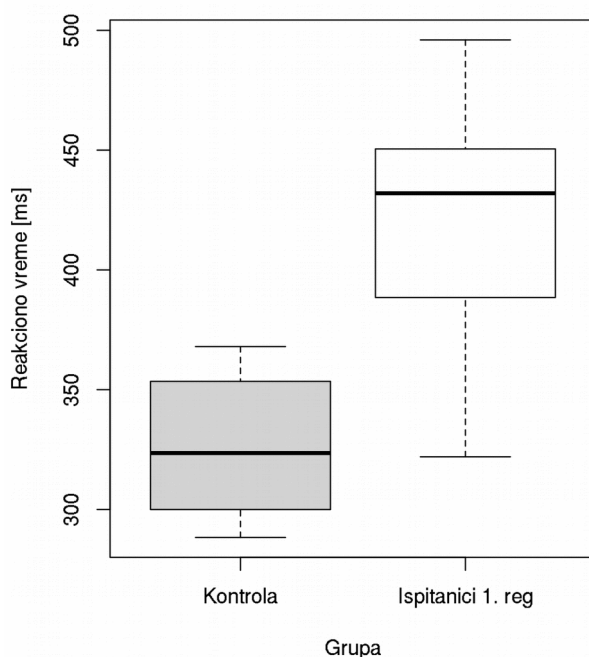


**Графикон 23. Локализација лезија код болесника са и без патолошких П300 латенци на Рз електроди**

Такође, није нађено да пацијенти са локализацијом лезије лево фронтално и у левим базалним ганглијама имају дуже латенце или мање амплитуде него пацијенти са локализацијом на осталим супратенторијалним локализацијама ( $p = 0.969$ ).

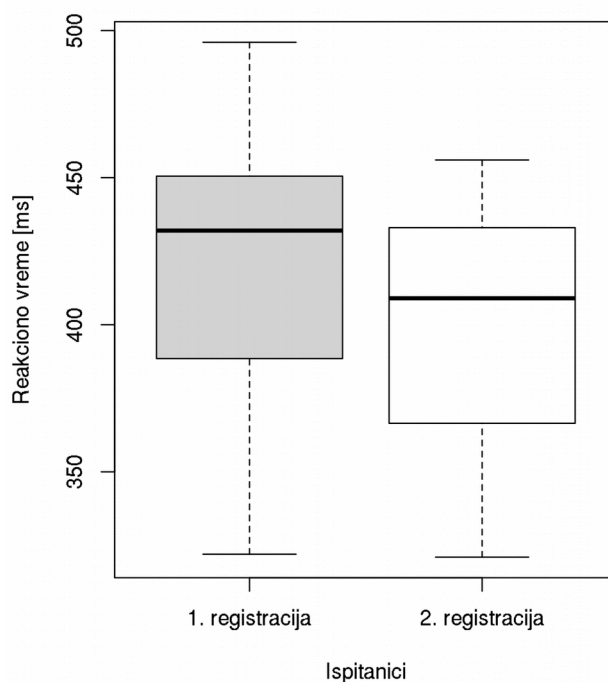
### 5.3.2. Реакционо време

Просечне вредности реакционог времена у групи оболелих у акутној фази можданог удара су износиле  $415 \pm 43,3$  мс, а у контролној групи  $324 \pm 26,7$ . Установљена је статистички значајна разлика између просечних дужина реакционог времена између оболелих и здравих испитаника као што се види на графичком приказу ( $p<0.01$ ; графикон 24).



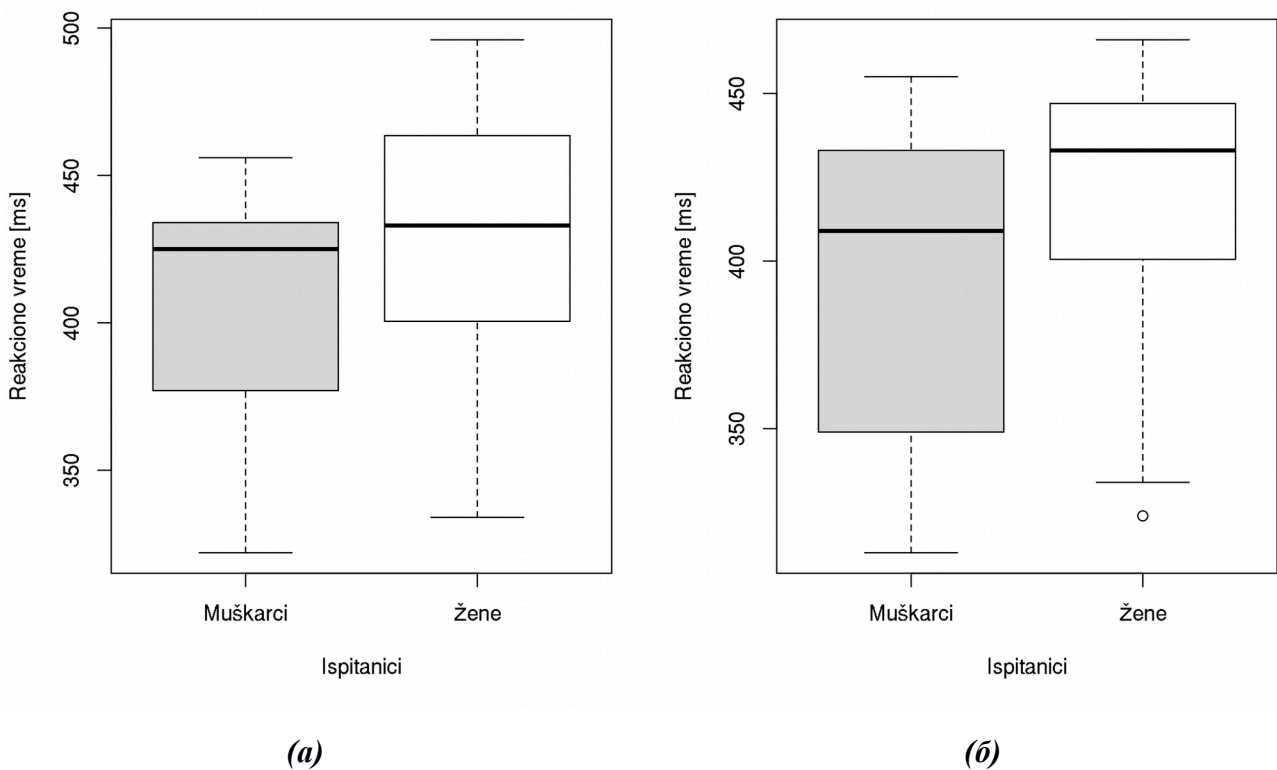
**Графикон 24. Просечне вредности реакционог времена код контролне групе здравих и испитаника у акутној фази ИМУ**

Запажено је да су просечне вредности реакционог времена три месеца након можданог удара биле статистички значајно краће у односу на вредности реакционог времена код болесника у акутној фази можданог удара ( $p < 0.05$ ; графикон 25). Просечне вредности реакционог времена се статистички значајно продужавају после 50 године и у групи оболелих и у контролној групи ( $p < 0.05$ ).



**Графикон 25. Просечне вредности реакционог времена у акутној фази и три месеца након ИМУ**

У групи са ИМУ установљено је да су мушкарци имали статистички значајно боља реакциона времена у односу на жене ( $p = 0.042$ ; графикон 26 а и б). И мушкарци и жене су имали краће реакционо време у другој регистрацији у односу на прву регистрацију. Опоравак реакционог времена у току посматрана три месеца од можданог удара био је већи код особа женског пола, тако да није било значајне разлике просечних дужина реакционог времена између полова на другој регистрацији три месеца након АМУ ( $p > 0.05$ ; графикон 26 а и б).

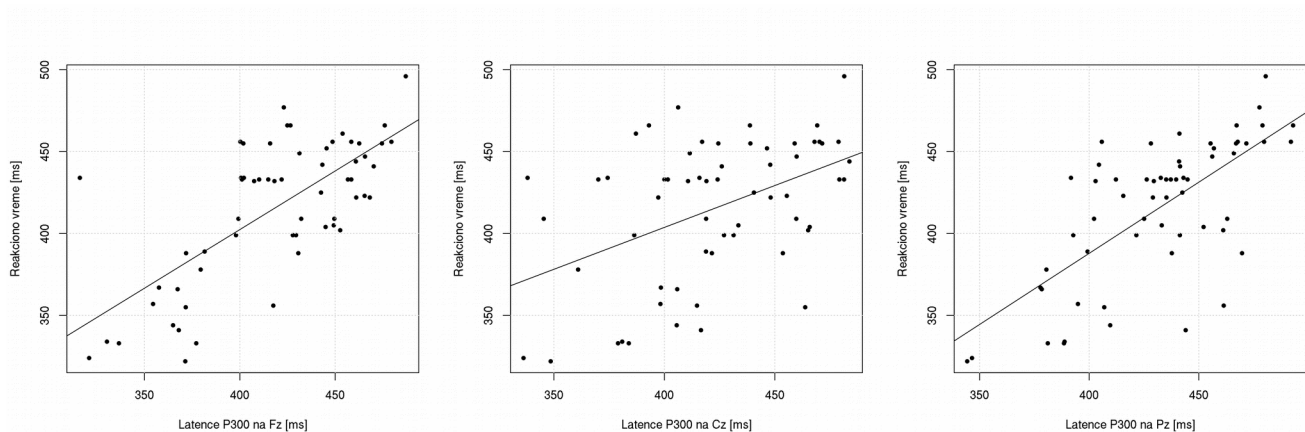


**Графикон 26. Поређење вредности реакционог времена између мушкараца и жена са ИМУ на првој (а) и другој регистрацији (б)**

Установљено је статистички значајно продужавање просечних вредности реакционог времена у групи са патолошким вредностима П300 у односу на групу без патолошких вредности П300 ( $Fz$   $p < 0.01$ ;  $Cz = 0.019$ ,  $Pz$   $p < 0.01$ ). Након периода од три месеца од АИМУ није постојала статистички значајна разлика између група ( $p > 0.05$ ).

Резултати испитивања повезаности вредности реакционог времена са латенцама и амплитудама П300 показују високу позитивну корелацију реакционог времена са латенцама П300 на  $Fz$  ареалу мозга, графикон 27а ( $r = 0.71$   $p < 0.01$ ), на  $Cz$  ареалу, графикон 27б ( $r = 0.46$   $p < 0.01$ ) и на  $Pz$ , графикон 27ц ( $r = 0.69$   $p < 0.01$ ).

Резултати испитивања корелација амплитуда П300 потенцијала са просечном дужином реакционог времена указују да нема статистички значајне повезаности.



**Графикон 27. Корелације латенци П300 на Fz, Cz и Pz електроди са реакционим временом у акутној фази ИМУ**

## 5.4. Когнитивни статус- неуропсихолошка процена

Сем неурофизиолошке процене (латенца, амплитуда П300, реакционо време) когнитивни статус у овој студији квантификован је и скоровима Мале скале за процену менталног статуса, теста праћења трага форме а и б и ревидиране Векслерове скале.

### 5.4.1. Мала скала за процену менталног статуса

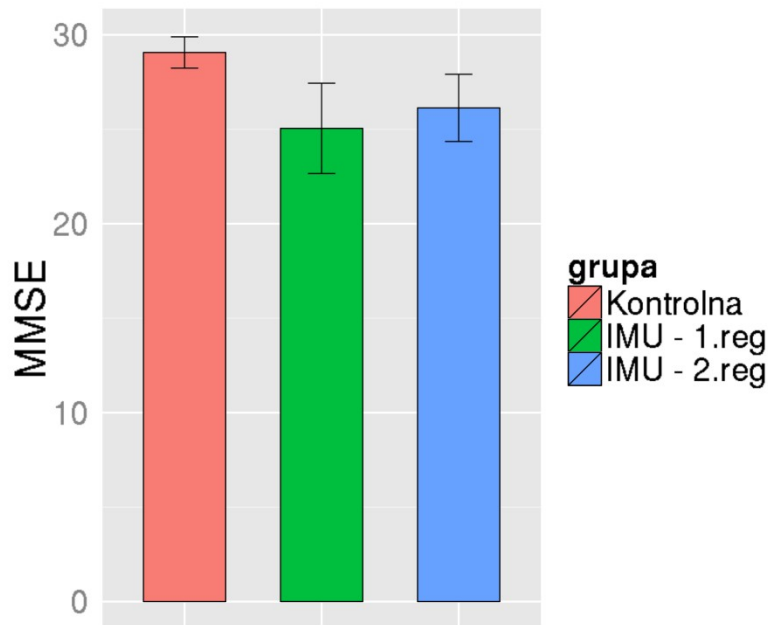
За неуропсихолошку процену когнитивног статуса користили смо Малу скалу за процену менталног стања Mini Mental Status Examination (MMSE). Тестирали смо значај разлика у постигнућу на Малој скали за испитивање менталног стауса између групе испитаника у акутној фази ИМУ и групе здравих испитаника користећи Студентов т-тест за независне узорке (Табела бр. 6). С обзиром да је Левинов тест хомогености варијанси показао да варијансе зависне варијабле (сумациони скор на Малој скали за процену менталног статуса) између група нису хомогене, примењен је т-тест за нехомогене варијансе.

**Табела бр. 6. Значајност разлике између група према MMSE скору**

	<b>Контролна група</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>ИМУ</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>Levin</b> <b>F</b>	<b>p</b> <b>Levin</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
<b>MMSE</b>	29.07±0.83	25.05±2.39	36.8	0.000	-11.69	0.000

(-средња вредност, SD-стандардна девијација, t test -vrednost t testa za nehomogene varijanse, p-nivo značajnosti, Levin F- Levinov F test, p Levin- nivo značaja Levinovog testa

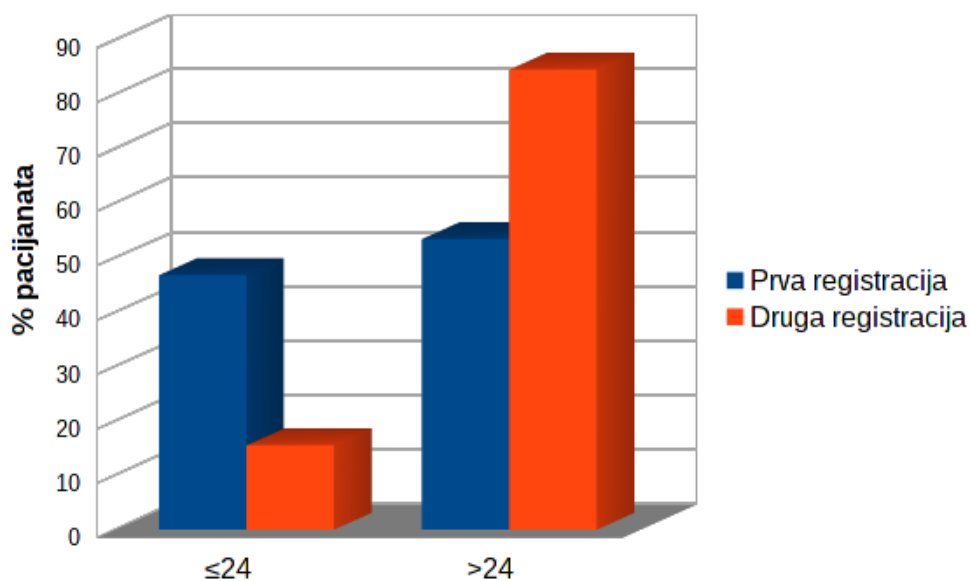
Просечне вредности сумационих скорова добијене на Малој скали за процену менталног статуса у групи болесника у акутној фази ИМУ и три месеца након можданог удара статистички су биле значајно мање него у контролној групи здравих испитаника. Након три месеца дошло је до статистички значајног побољшања когнитивних функција (пораста вредности скорa MMSE) у другом термину тестирања у односу на први ( $p < 0.001$ , графикон 28).



**Графикон 28. Когнитивни статус (MMSE скор)**

У складу са другим истраживањима (Mosconi, 2008), а на основу MMSE скора формирана је подгрупа испитаника са ИМУ која је имала когнитивне промене (MMSE<24) и подгрупа испитаника са ИМУ који су били когнитивно очувани (MMSE>24).

У групи болесника са ИМУ на почетку 53.3% (32 пацијената) је било когнитивно очуваних (MMSE>24), док је когнитивне промене имало 46.3 % (28 пацијената). Након три месеца когнитивно очуваних је 49 пацијената, а MMSE<24 имало је 9 пацијената. Добијена разлика је статистички значајна, што се види на графичком приказу (графикон 29).



**Графикон 29. Дистрибуција пацијената у односу на степен когнитивног оштећења на првој и другој регистрацији**



### 5.4.2. Тест праћења трага форме А и В (ТМТ А и В)

Тестирали смо значајност разлика у постигнућу на тесту праћења трага форма А и форма Б, између групе испитаника у акутној фази ИМУ и групе здравих испитаника користећи Студентов т-тест за независне узорке (Табела бр. 7). зависна варијабла је дефинисана преко сумационог скорa добијеног на Тесту праћења трага форма А и форма Б и с обзиром да је Левинов тест хомогености варијанси показао да варијансе зависне варијабле између група нису хомогене, примењен је т-тест за нехомогене варијансе.

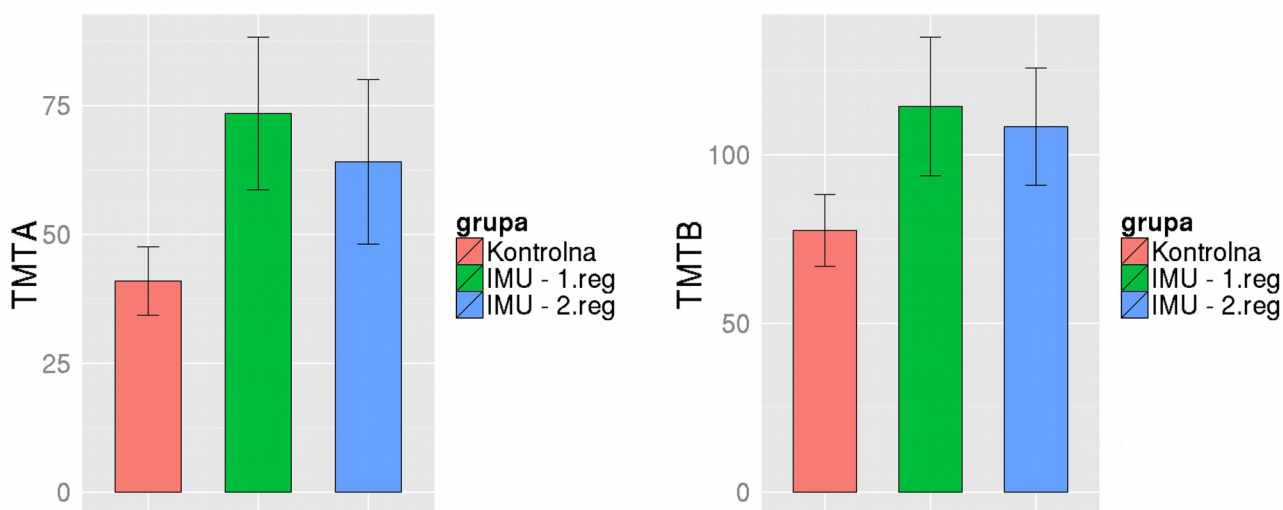
Упоредивши Просечне вредности сумационих скорова добијених на Тесту праћења трага форма А и форма Б, можемо закључити да болесници у акутној фази ИМУ остварују лошије постигнуће у односу на групу здравих испитаника. табела

Табела бр 7. Значајност разлике између група према скору на тесту ТМТ А и Б

	Kontrolna grupa $\bar{X} \pm SD$	IMU $\bar{X} \pm SD$	Levin F	p Levin	t-test	p
<b>ТМТ - А</b>	40.97±6.64	73.47±14.82	4.01	0.048	14.35	0.000
<b>ТМТ - В</b>	77.57±10.65	114.32±20.55	31.4	0.000	11.17	0.000

t test -vrednost t testa za nehomogene varijanse, p-nivo značajnosti, Levin F- Levinov F test, p Levin- nivo značaja Levinovog testa

Тестирали смо разлику између постигнућа на Тесту праћења трага у групи са ИМУ на почетку и три месеца након можданог удара. Установљено је да су болесници на другој регистрацији, три месеца од ИМУ показали боље постигнуће у односу на почетак, а разлика је била статистички значајна за ТМТ А и Б,  $p < 0.01$ ; графикон 30).



Графикон 30. Разлике у постигнућу на тесту праћења трага форме а и б

### 5.4.3. Ревидирана Векслерова скала за испитивање памћења (индекс пажње и концентрације, суптестови ментална контрола, бројеви и визуелни распон)

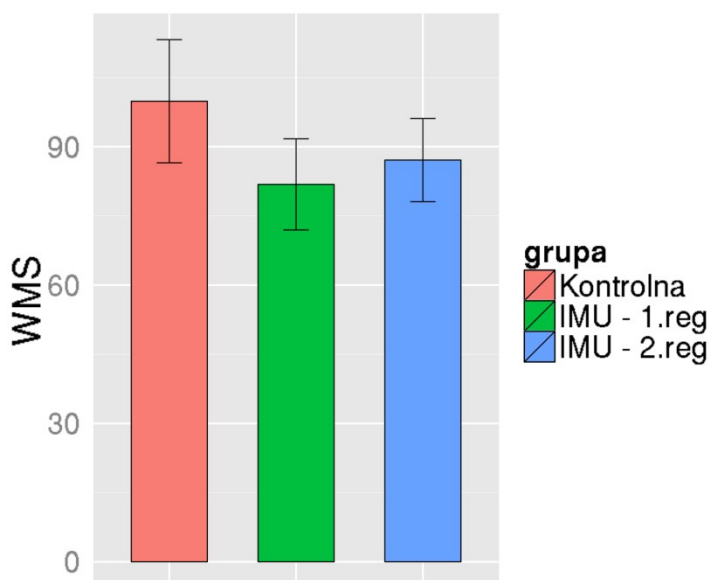
За тестирање значајности разлика између групе болесника у акутној фази ИМУ и групе здравих испитаника, у постигнућу на ревидираној Векслеровој скали за испитивање памћења (WMS-R), суптестови ментална контрола, бројеви (напред, назад) и визуелни распон (напред,

назад), као и у укупном индексу пажње и концентрације, применили смо Студентов т-тест за независне узорке (Табела бр. 8). Зависна варијабла је представљена преко сумационог скорa добијеног у виду коефицијента пажње и концентрације, суптестова ментална контрола, бројеви (напред, назад) и визуелни распон (напред, назад) са ревидиране Векслерове скале памћења и тамо где је Левинов тест хомогености варијанси показао да варијансе зависне варијабле на подзорцима нису хомогене, примењен је т-тест за нехомогене варијансе.

**Табела бр 8. Значајност разлике између група према индексу пажње и концентрације и суптестовима WMS-R**

WMS-R	Контролна група $\bar{X} \pm SD$	ИМУ $\bar{X} \pm SD$	Levin F	p Levin	t-test	p
Индекс пажње и концентрације	99.87±13.35	81.83±9.88	0.18	0.67	-7.24	0.000
Ментална контрола	5.867±0.346	4.825±1.430	26.974	.000	-4.42	0.000

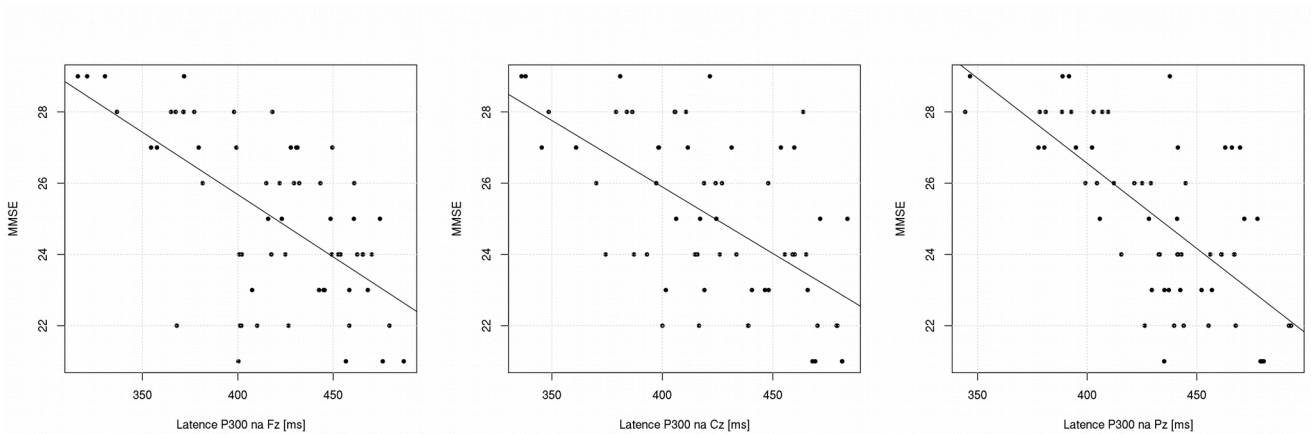
Болесници у првој регистрацији ИМУ постижу ниже просечне вредности сумационих скорова у односу на групу здравих испитаника. Статистички значајна разлика између група бележи се на вредностима коефицијента пажње и концентрације, суптестовима ментална контрола, бројеви (напред) и визуелни распон (назад) са ревидиране Векслерове скале памћења, (графикон 31). С друге стране, просечне вредности сумационих скорова на суптесту бројеви (назад) и визуелни распон (напред) се не разликују значајно између испитиваних група.



**Графикон 31. Разлике у индексу пажње и концентрације**

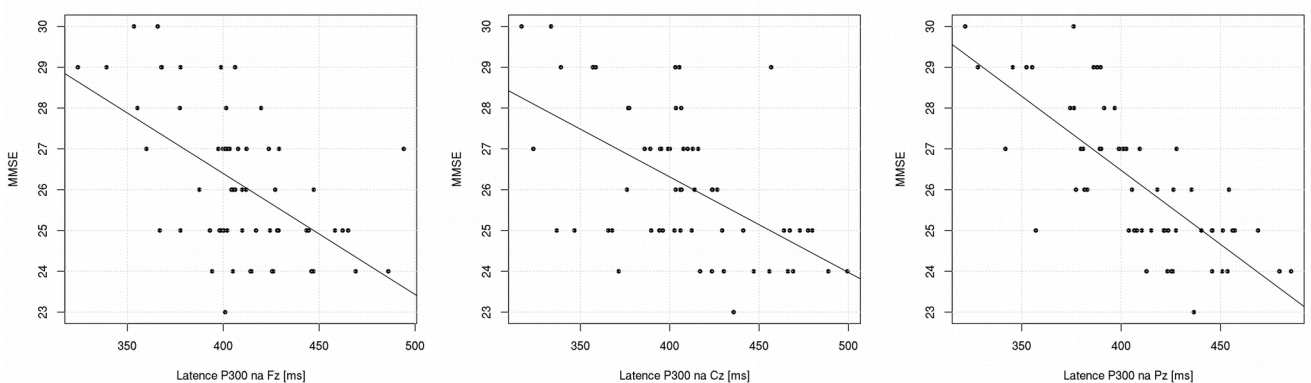
## 5.5. Резултати испитивања повезаности неуропсихолошких и неурофизиолошких показатеља когнитивног статуса

Ради што бољег приказа могућности различитих показатеља у процени когнитивног статуса извршили смо њихово међусобно поређење и установили одређене корелације. Нађена је инверзна корелација између неуропсихолошког показатеља тежине когнитивног оштећења (MMSE skor) и неурофизиолошког показатеља когнитивног статуса (латенца П300) у акутној фази ИМУ (Fz  $r=-0.624$ ;  $p<0.01$ ; Cz  $r=-0.601$ ;  $p<0.01$ ; Pz  $r=-0.0692$   $p<0.01$  графикон 32).



**Графикон 32. Корелација латенци П300 потенцијала са скором MMSE у акутној фази ИМУ**

На другој регистрацији, три месеца након ИМУ корелација је била сигнификантна у статистичком смислу (Fz  $r=-0.561$   $p<0.01$ ; Cz  $r=-0.555$   $p<0.01$ ; Pz  $r=-0.761$   $p<0.01$  графикон 33).



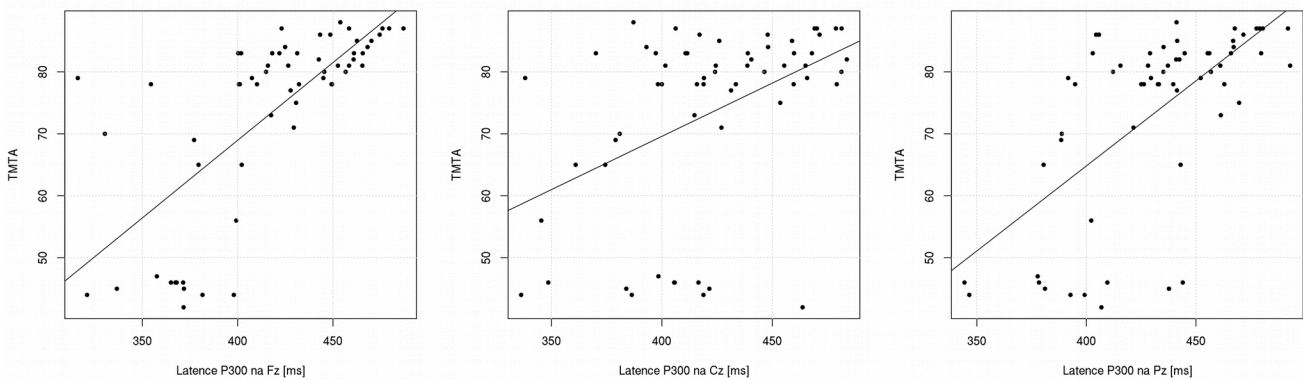
**Графикон 33. Корелација латенци П300 потенцијала са скором MMSE три месеца након ИМУ**

У акутној фази можданог удара, регистрован је сигнификантно виши MMSE скор у подгрупи пацијената без патолошких вредности П300 у односу на пацијенте са патолошким вредностима П300 ( $p<0.01$ ).

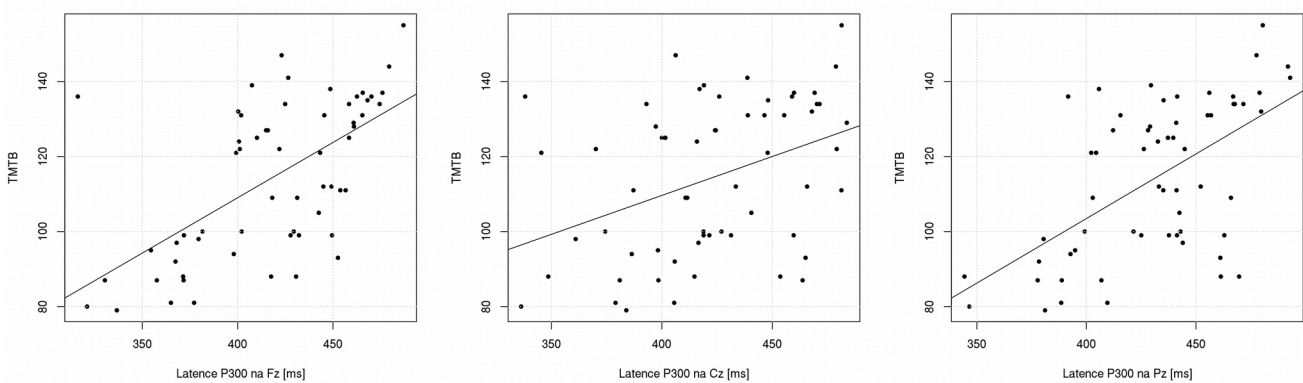
Скор MMSE<24 регистрован је код 32.4% пацијената са патолошким П300, а ни један пацијент без патолошких П300 није имао вредност MMSE мању од 24 ( $p < 0.001$ ).

Резултати испитивања корелација амплитуда П300 потенцијала са скором MMSE у акутној фази ИМУ указују на незнатну корелацију статистички несигнификантну (Fz  $r=0.018$   $p>0.05$ ; Cz  $r= 0.04$   $p>0.05$ ; Pz  $r=0.073$ ;  $p>0.05$ ). Ни три месеца након ИМУ није постојала корелација значајна у статистичком смислу.

Испитивали смо и корелацију параметара П300 потенцијала са брзином визуелног опажања и визуелно-моторног праћења, али и симултаног концептуалног праћења (ТМТ форма А и Б). Установљена је позитивна линеарна корелација латенци П300 потенцијала са скором ТМТ а форме (Fz  $r= 0.7211$   $p<0.01$ ; Cz  $r= 0.448$   $p<0.01$ ; Pz  $r=0.641$ ;  $p<0.01$ ) графикон 34 и са скором ТМТ б форме (Fz  $r= 0.612$   $p<0.01$ ; Cz  $r= 0.39$   $p<0.01$ ; Pz  $r=0.58$ ;  $p<0.01$ ), што је и графички приказано (графикон 35).

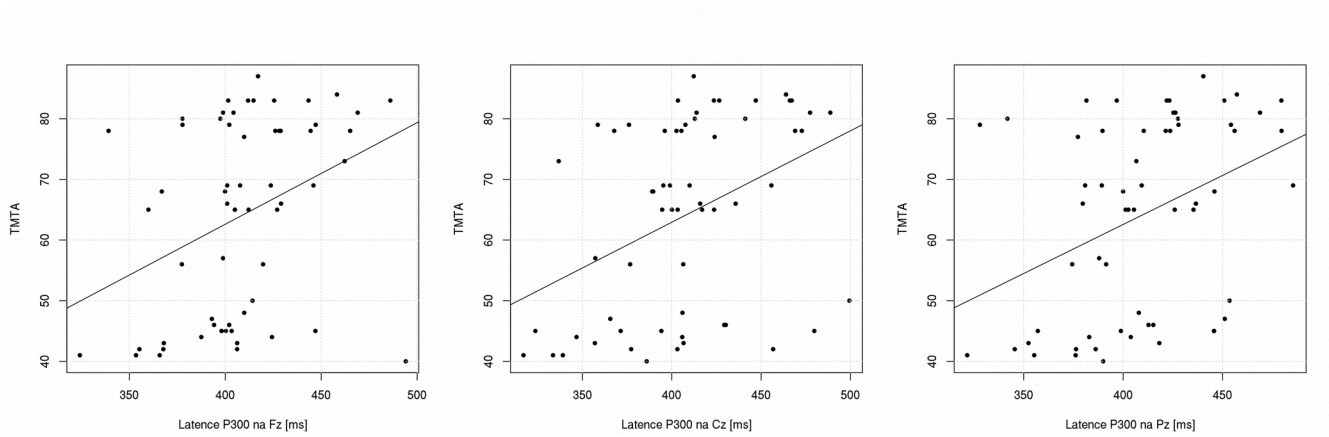


**Графикон 34. Корелација латенци П300 потенцијала са скором ТМТА у акутној фази ИМУ**

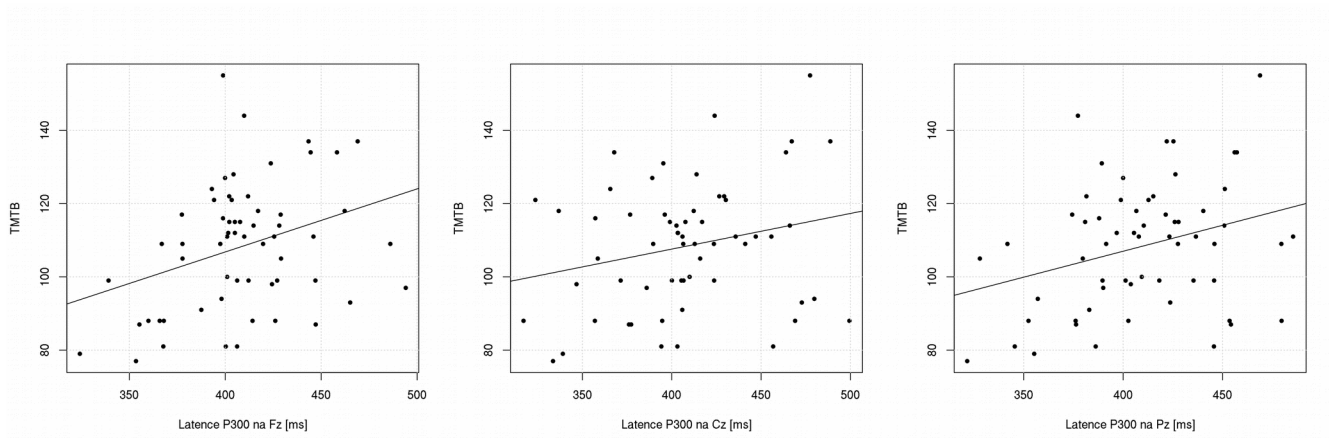


**Графикон 35. Корелација латенци П300 потенцијала са скором ТМТВ и акутној фази ИМУ**

Три месеца након ИМУ и даље постоји али нешто слабија позитивна корелација латенци П300 са скором ТМТ А форме, приказано на графикону 36, (Fz  $r= 0.354$   $p<0.01$ ; Cz  $r= 0.399$   $p<0.01$ ; Pz  $r=0.378$   $p<0.01$ ) и са скором ТМТ Б форме (Fz  $r= 0.334$   $p<0.01$ ; Cz  $r= 0.236$   $p=0.069$ ; Pz  $r=0.304$   $p<0.05$ ) што се види из приложеног графичког приказа (графикон 37).



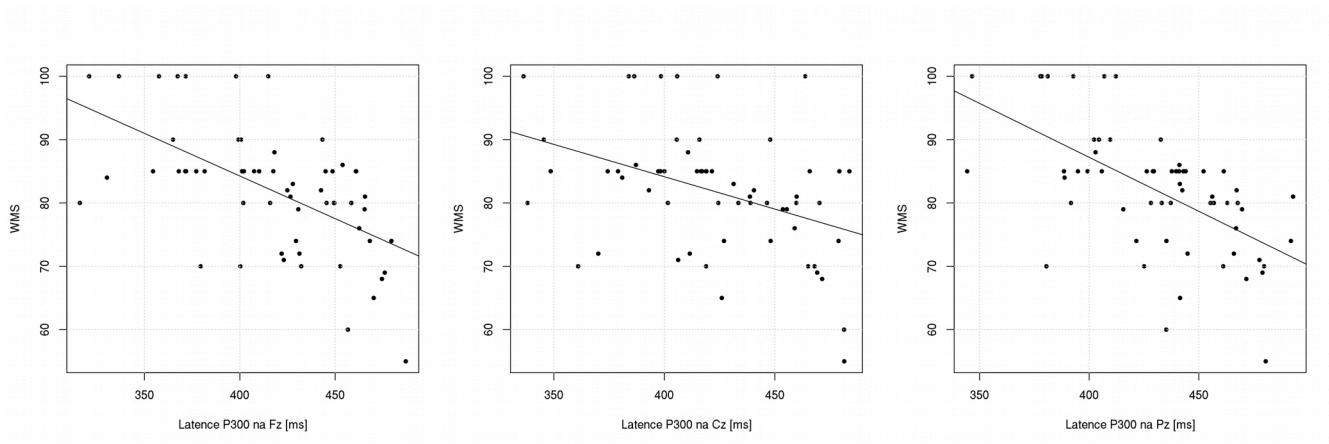
**Графикон 36. Корелација латенци П300 потенцијала са скором ТМТА три месеца након ИМУ**



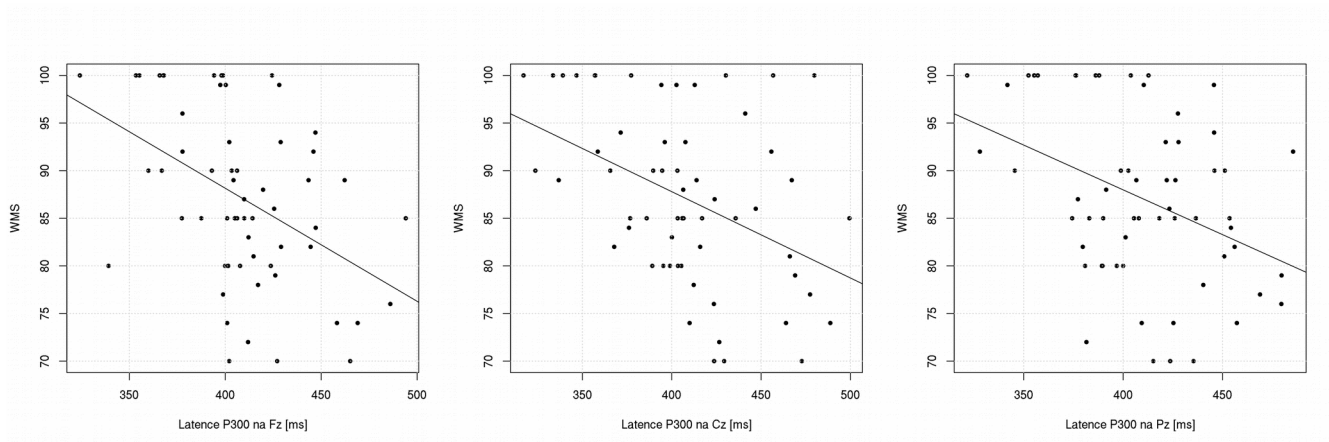
**Графикон 37 Корелација латенци П300 потенцијала са скором ТМТБ три месеца након ИМУ**

Резултати испитивања корелација амплитуда П300 потенцијала са скором ТМТ А форма у акутној фази ИМУ указују на незнатну корелацију статистички несигнификантну (Fz  $r = -0.014$   $p > 0.05$ ; Cz  $r = 0.232$   $p > 0.05$ ; Pz  $r = -0.217$   $p > 0.05$ ), као и са скором ТМТ Б форма (Fz  $r = -0.15$   $p > 0.05$ ; Cz  $r = 0.05$   $p > 0.05$ ; Pz  $r = -0.16$   $p > 0.05$ ).

Установљена је средња негативна линеарна корелација латенци П300 потенцијала са индексом пажње и концентрације (WMS-R) у акутној фази ИМУ Fz  $r = -0.581$   $p < 0.01$ ; Cz  $r = -0.399$   $p < 0.01$ ; Pz  $r = -0.597$   $p < 0.01$  (графикон 38) и након три месеца (Fz  $r = -0.444$   $p < 0.01$ ; Cz  $r = -0.425$   $p < 0.01$ ; Pz  $r = 0.39$   $p < 0.01$ ), што се види из приложеног графичког приказа (графикон 39).



**Графикон 38. Корелација латенци П300 потенцијала са индексом пажње и концентрације (WMS-R) у акутној фази ИМУ**



**Графикон 39. Корелација латенци П300 потенцијала са индексом пажње и концентрације (WMS-R) tri meseca nakon IMU**

Незнатна корелација статистички несигнификантна постојала је између амплитуда П300 и индекса пажње и концентрације у акутној фази ИМУ (Fz  $r = 0.064$   $p > 0.05$ ; Cz  $r = -0.073$   $p > 0.05$ ; Pz  $r = -0.042$   $p > 0.05$ ) као и након три месеца.



## 5.6. Афективни статус

### 5.6.1. Бекова скала депресивности (BDI)

Просечне вредности сумационих скорова добијене на Бековој скали за испитивање депресивности у контролној групи испитаника су биле  $7.43 \pm 3.04$  а у групи болесника у акутној фази ИМУ  $18.58 \pm 7.37$ . Болесници показују више просечне вредности што указује на већи степен присуства депресивних обележја. С обзиром да је Левинов тест хомогености варијанси показао да варијансе зависне варијабле (скор на Бековој скали депресивности) у групама нису хомогене, примењен је т-тест за нехомогене варијансе (табела бр.9).

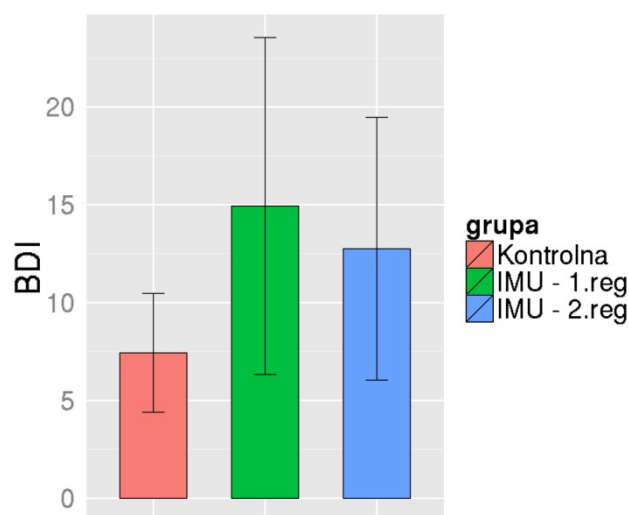
**Табела бр. 9. Значајност разлике између група према скору депресивности**

	<b>Kontrolna grupa</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>АИМУ</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>Levin</b> <b>F</b>	<b>p</b> <b>Levin</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
BDI	$7.43 \pm 3.04$	$14.93 \pm 8.61$	17.3	0.000	6.04	0.000

( $\bar{X}$ -средња вредност, SD-стандардна девијација, t test -vrednost t testa za nehomogene varijanse, p-nivo značajnosti, Levin F- Levinov F test, p Levin- nivo značaja Levinovog testa

Утврђена је високо статистички значајна разлика у вредностима депресивног скорa између групе оболелих и контролне групе ( $p < 0,001$ ), што се види на приложеном графичком приказу (графикон 39).

Тестирали смо разлику између присуства депресије мерена Бековом скалом у групи са ИМУ на почетку и три месеца након можданог удара. Болесници су након три месеца од ИМУ показали боље скорове депресивности у односу на почетак и та разлика је била статистички значајна  $p < 0.01$ , (графикон 40).



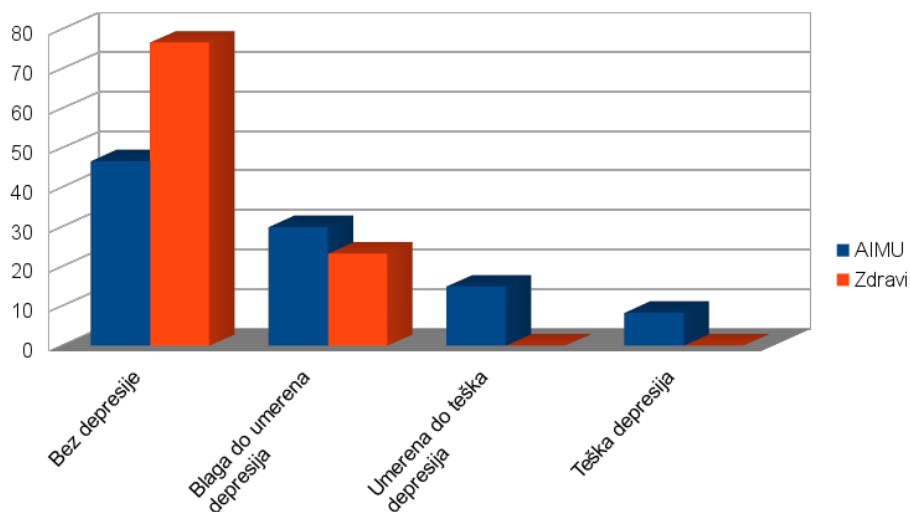
**Графикон 40. Просечне вредности скорова депресивности у групи са ИМУ и контролној групи**

За приказ дистрибуције појаве депресивности формиране су четири категорије депресивности у зависности од интензитета депресивних обележја према Бековој скали (табела 10).

**Табела бр. 10. Категорије депресивности према Бековој скали**

Категорије депресивности	Bez depresije 0-9	Blaga depresija 10-18	Umerena depresija 19-29	Teska depresija >30
<b>IMU</b>	28 (46.67%)	18(30%)	9(15%)	5(8.33%)
<b>Kontrola</b>	23 (76.67%)	7(23.33%)	0 (0%)	0 (0%)

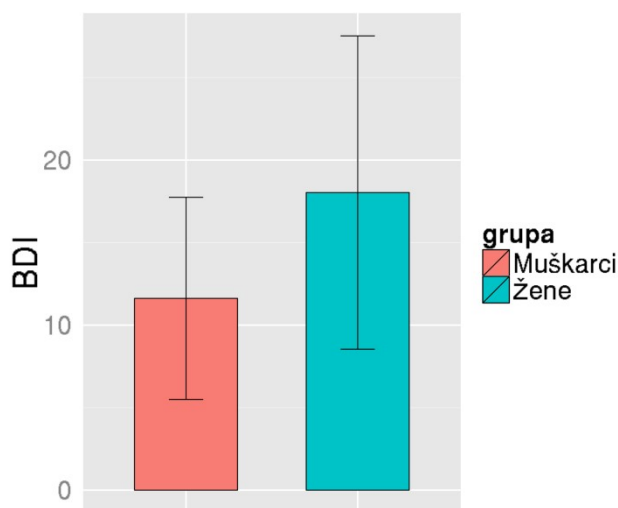
Резултати детекције депресије коришћењем Бекове скале депресије (BDI) показују да у групи са ИМУ 53% испитаног узорка испољава присуство депресивних обележја, различитог интензитета. Дистрибуције фреквенција показују да 30% испитаног узорка бележи присуство депресивних обележја која се према интензитету категоришу у групу благих депресивних стања и највероватније сугеришу реактивну етиологију истих. Код преосталих 23 % испитаног узорка бележи се присуство умерених до тешких депресивних обележја која би могла захтевати фармакотерапијско збрињавање (графикон 41).



**Графикон 41. Дистрибуција скорова депресивности у групи испитаника и контролној групи**

Не постоје статистички значајне разлике у процентима емоционалне дисфункције по половима у оквиру групе испитаника ( $p > 0.05$ ) и контролне групе ( $p > 0.05$ ).

Не постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима скорa депресивности-BDI између мушкараца и жена у оквиру контролне групе ( $p = 0,73$ ), док су у групи са ИМУ жене показале лошије скорове депресивности у односу на мушкарце и та разлика је статистички сигнификантна ( $p < 0.01$ ), како у акутној фази možданог удара тако и три месеца након ИМУ, што се види на графичком приказу (графикон 42).

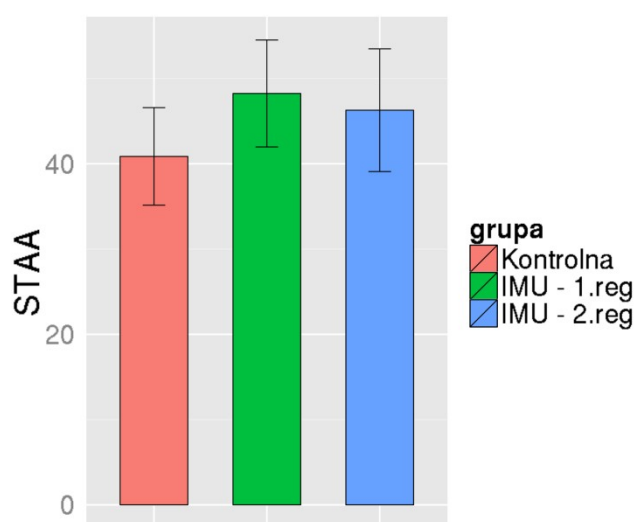


**Графикон 42. Разлике скорова депресивности у групи са ИМУ између мушкараца и жена**

### 5.6.2. Спилбергеров тест анксиозности 1 и 2 (STAI-S STAI-T)

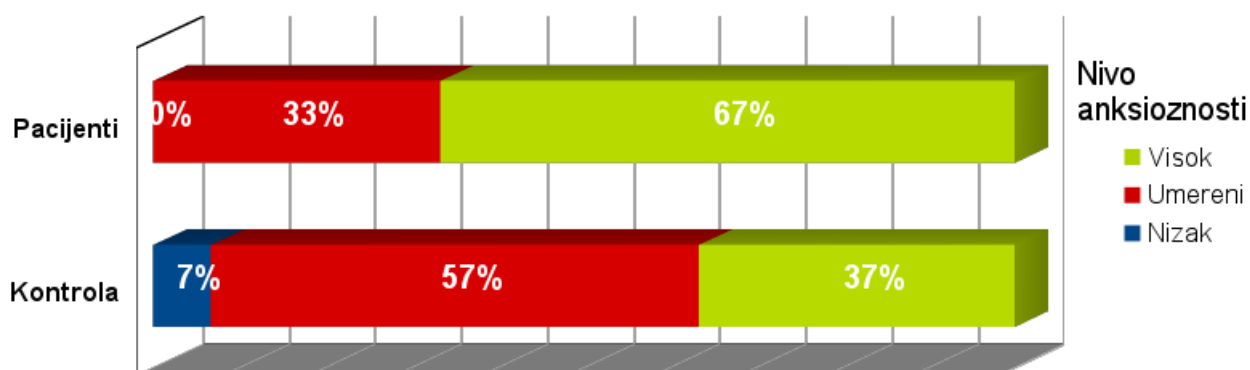
Просечне вредности скорова добијених применом Спилбергерових тестова анксиозности који мере тренутну напетост су у групи оболелих биле  $48.25 \pm 6.28$ , а у групи здравих  $40.87 \pm 5.72$ .

Утврђена је високо статистички значајна разлика у вредностима скорова анксиозности између групе оболелих и контролне групе ( $p < 0.01$ , графикон 42). На другој регистрацији три месеца након ИМУ скорови анксиозности Спилбергеровог теста 1 показују побољшање, просечне вредности су  $46.8 \pm 7.19$  и разлика је била статистички значајна у односу на почетак ( $p < 0.01$ , графикон 43).



Графикон 43. Просечне вредности тренутних скорова анксиозности у групи са ИМУ и контролној групи

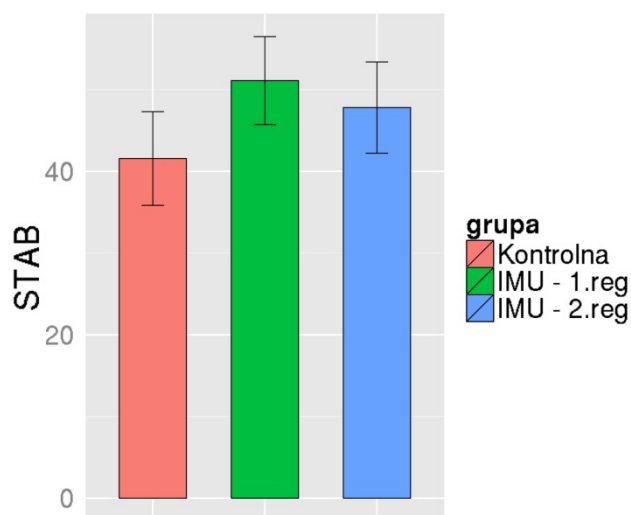
Највећи број оболелих од ИМУ у тренутку испитивања је спадао у групу високо анксиозних 67%, док су здрави испитаници били претежно умерено анксиозни 57%, што се види на приложеном графичком приказу (графикон 44).



Графикон 44. Дистрибуција степена тренутне анксиозности у групи са ИМУ и контролној групи

Не постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима скорова анксиозности Спилбергеровог теста 1 између мушкараца и жена у оквиру контролне групе ( $p=0.41$ ), а у акутној фази ИМУ разлика је била статистички значајна ( $p=0.034$ ). Не постоје статистички значајне разлике у тежини анксиозне симптоматологије одређиване применом Спилбергеровог теста 1 између мушкараца и жена у оквиру групе испитаника ( $p=0.55$ ) и контролне групе ( $p=0.07$ ).

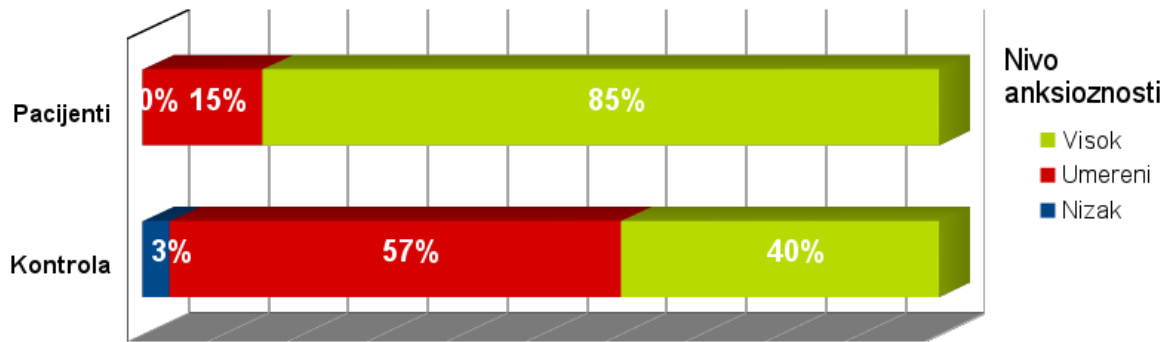
Просечне вредности скорова добијених применом Спилбергерових тестова анксиозности који мере генералну анксиозност су у групи оболелих биле  $52,42 \pm 5,25$ , а у контролној групи  $40,63 \pm 7,63$ . Утвђена је високо статистички значајна разлика у вредностима генералних скорова анксиозности између групе оболелих и контролне групе ( $p < 0.01$ , графикон 45). Након три месеца скорови анксиозности у групи болесника са ИМУ показали су побољшање и разлика је била статистички значајна у односу на почетак ( $p < 0.01$ , графикон 45).



**Графикон 45. Просечне вредности генералних скорова анксиозности у групи са ИМУ и контролној групи**

Не постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима скорова анксиозности Спилбергеровог теста 2 између мушкараца и жена у оквиру контролне групе ( $p=0.42$ ), као ни у групи са ИМУ у акутној фази ( $p=0.34$ ) нити након три месеца ( $p=0.96$ ).

Највећи број оболелих је спадао у групу генерално високо анксиозних 85%, док су здрави испитаници били претежно умерено анксиозни 57%, што се види на приложеном графичком приказу (графикон 46).



**Графикон 46. Дистрибуција степена генерализоване анксиозности у групи са ИМУ и контролној групи**

Не постоје статистички значајне разлике у тежини анксиозне симптоматологије одређиване применом Спиелбергеровог теста 2 између мушкараца и жена у оквиру групе испитаника ( $p=0,6$ ) и контролне групе ( $p=0,2$ ).

Установљена је статистички значајна повезаност скова тренутне анксиозности "Спиел 1" и скором депресивности ( $r=0.7837$ ;  $p<0,01$ ) у групи испитаника са ИМУ.

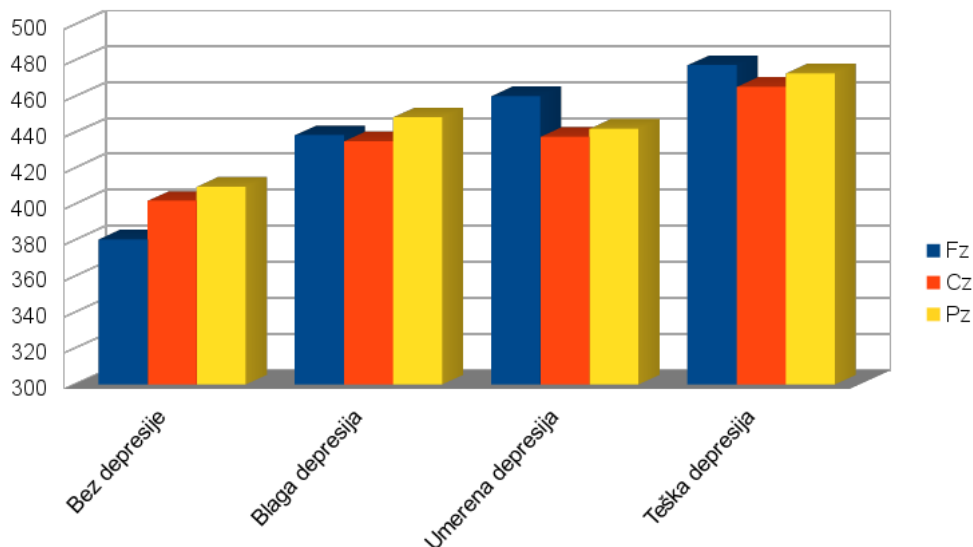


## 5.7. Резултати испитивања повезаности афективног и когнитивног статуса

Корелационом анализом је испитивана повезаност резултата мерења, тестова и скала, који су коришћени у неуропсихолошким и неурофизиолошким тестирањима оболелих. Добијене вредности коефицијената корелације су дефинисане на следећи начин:

- незнатна корелација - 0.00 – 0.20
- слаба корелација - 0.21 – 0.40
- средња корелација - 0.41 – 0.70
- велика корелација - 0.71 - 1.00

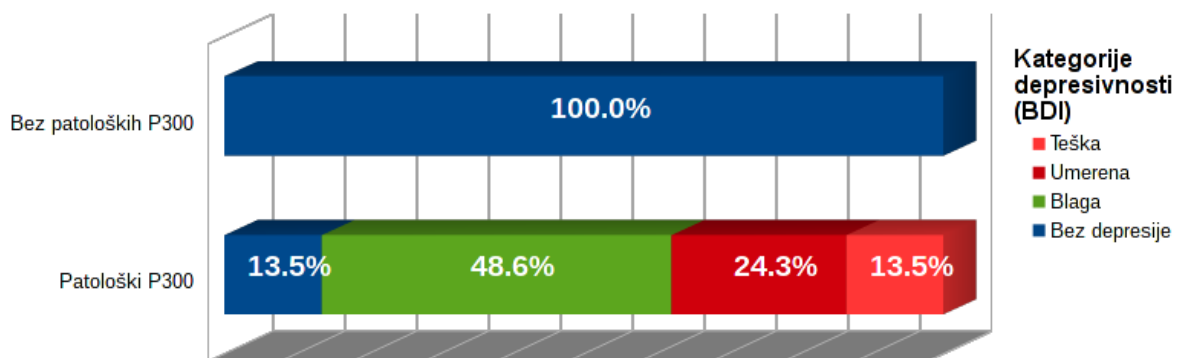
Вредности латенци П300 биле су различите у зависности од скова депресивности код болесника након ИМУ. Болесници са умереном и тешком депресијом имају статистички значајно дуже латенце П300 од болесника са благим поремећајем расположења и граничном клиничком депресијом, што се види из приложеног графичког приказа (графикон 47), док разлика у вредностима амплитуда у зависности од тежине депресије није било.



**Графикон 47. Просечне вредности латенци П300 у зависности од скова депресивности**

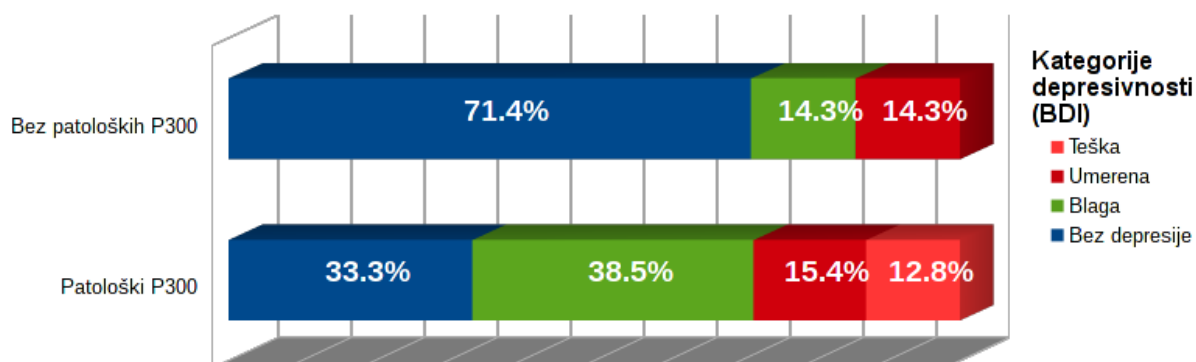
Група болесника са когнитивним оштећењима након ИМУ имала је већи % депресије у првој и у другој регистрацији у односу на болеснике који након можданог удара нису имали когнитивна оштећења и ова разлика била је статистички значајна ( $p = 0.001$ ).

Болесници који су након ИМУ имали когнитивна оштећења (са патолошким латенцама П300 на Fz) 48.6% болесника је имало благу депресију, умерену 24.32 % а 13.5% тежу депресију, док је 13.5% болесника било недепресивно. У групи болесника без патолошких вредности П300 на Fz 100% болесника је било недепресивно (графикон 48).



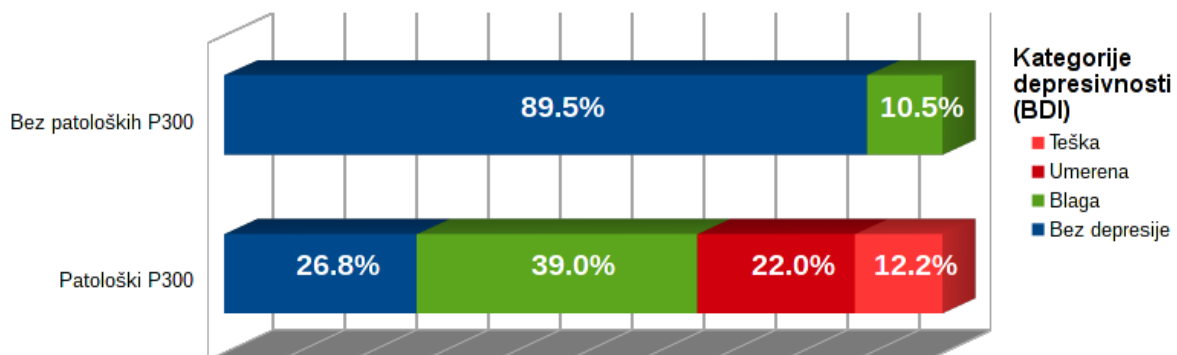
**Графикон 48. Дистрибуција скорова депресивности у групи болесника са и без патолошких П300 латенци на Fz електроди**

У групи са патолошким вредностима латенце П300 на Cz електроди 38.5% болесника је имало благу депресију, умерену 15.38 % а 12.8% тежу депресију, док је 33.3% болесника било недепресивно. У групи болесника без патолошких вредности П300 71.4 % недепресивно, 14.29 % је имало благу депресију, 14.9% је било са умереном депресијом и ниједан болесник није имао тешку депресију (графикон 49).



**Графикон 49. Дистрибуција скорова депресивности у групи болесника са и без патолошких П300 латенци на Cz електроди**

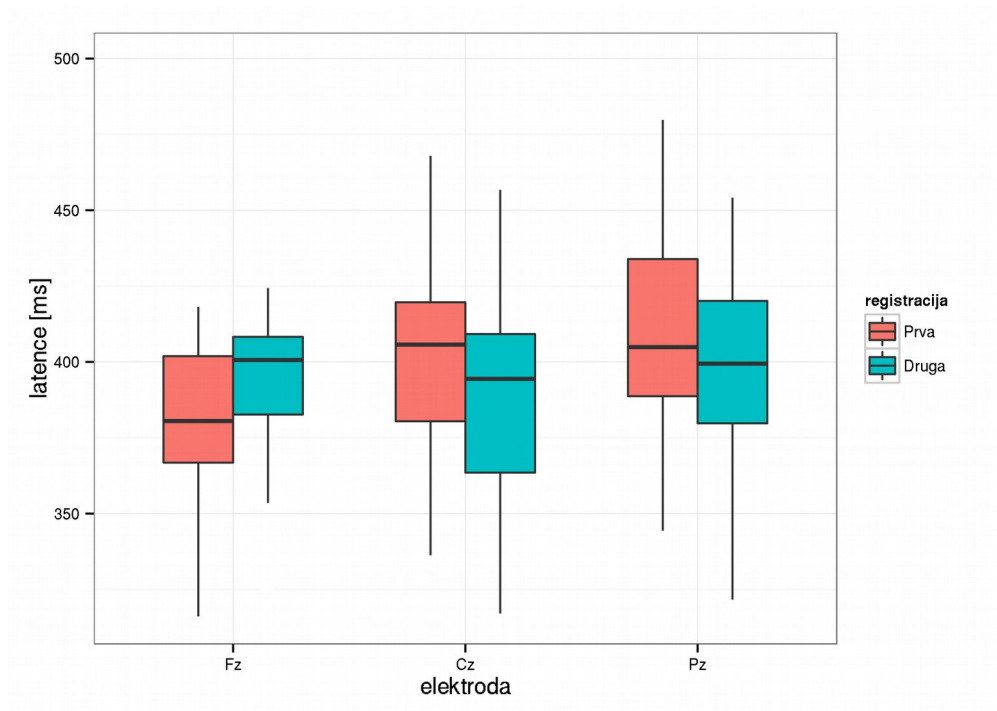
У групи са патолошким вредностима латенце П300 на Pz 39.02% болесника је имало благу депресију, умерену 21.95 % а 12.19% тежу депресију, док је 26.83% болесника било недепресивно. У групи болесника без патолошких вредности П300 на Pz 89.47% болесника је било недепресивно, 10.53 је имало благу депресију, а ниједан болесник није имао умерену или тешку депресију (графикон 50).



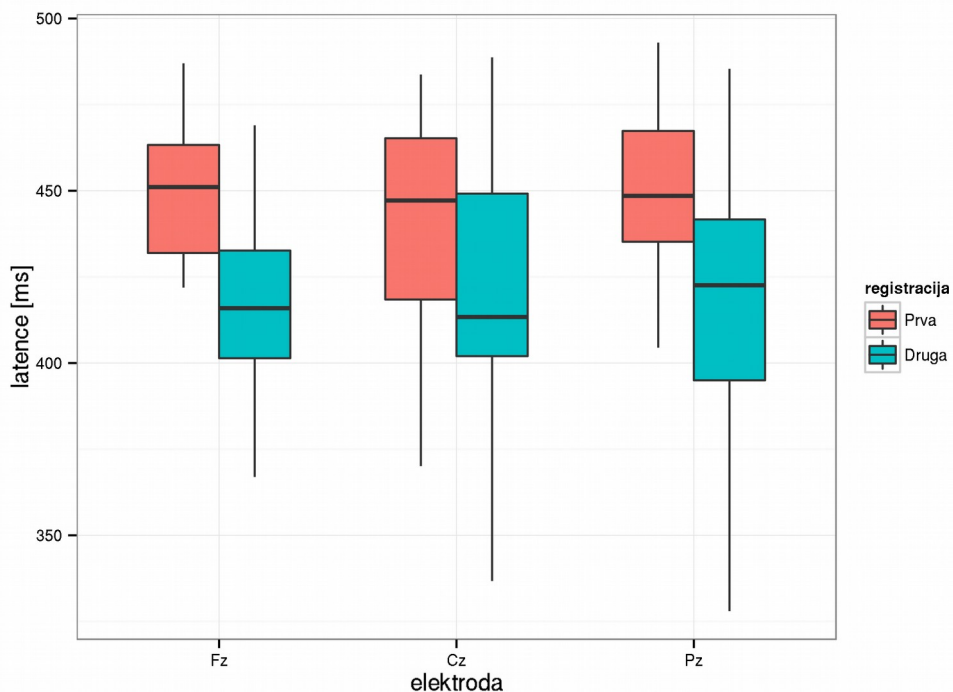
**Графикон 50. Дистрибуција скорова депресивности у групи болесника са и без патолошких П300 латенци на Pz електроди**

Болесници са левостраном хемисфералном лезијом и патолошким вредностима латенци П300 на свим ареалима мозга су значајно чешће имали депресију од когнитивно неоштећених пацијента са левостраним лезијама ( $p < 0.01$ ). Код пацијената са лакунарним исхемијским лезијама нису нађене разлике у појави депресије код болесника са и без когнитивних оштећења.

На другој регистрацији три месеца након можданог удара уочили смо да су латенце П300 код недепресивних болесника опорављале брже него код депресивних. Код недепресивних постоји статистички значајна разлика између две регистрације на свим ареалима мозга (Fz  $p < 0.01$ , Cz  $p < 0.01$ , Pz  $p < 0.01$ , графикон 51). Код депресивних болесника поредећи вредности на првој и другој регистрацији постоји разлика само на Pz електроди ( $p = 0.038$ , графикон 52).

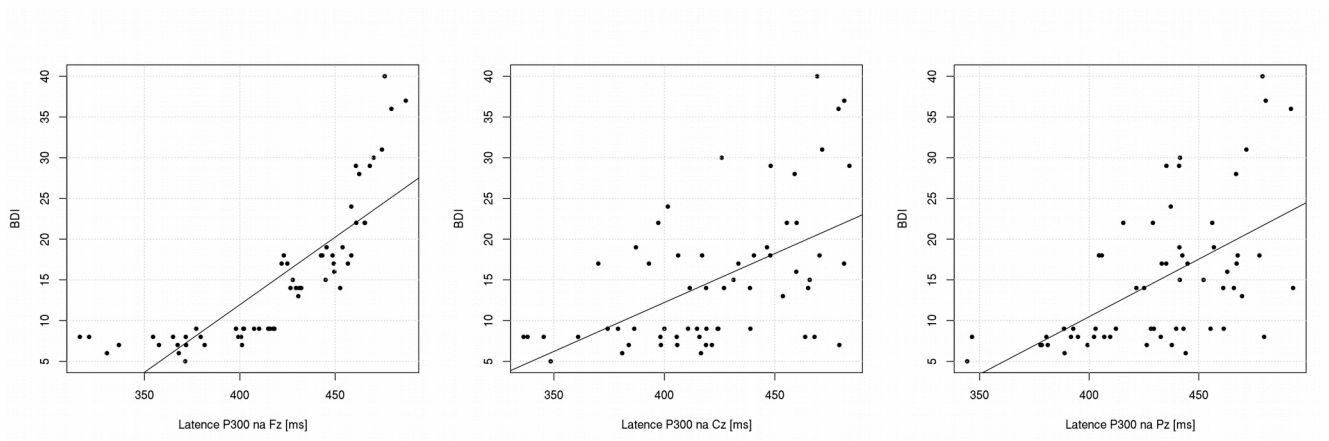


**Графикон 51. Вредности П300 латенци у акутној фази и три месеца након ИМУ код недепресивних болесника**



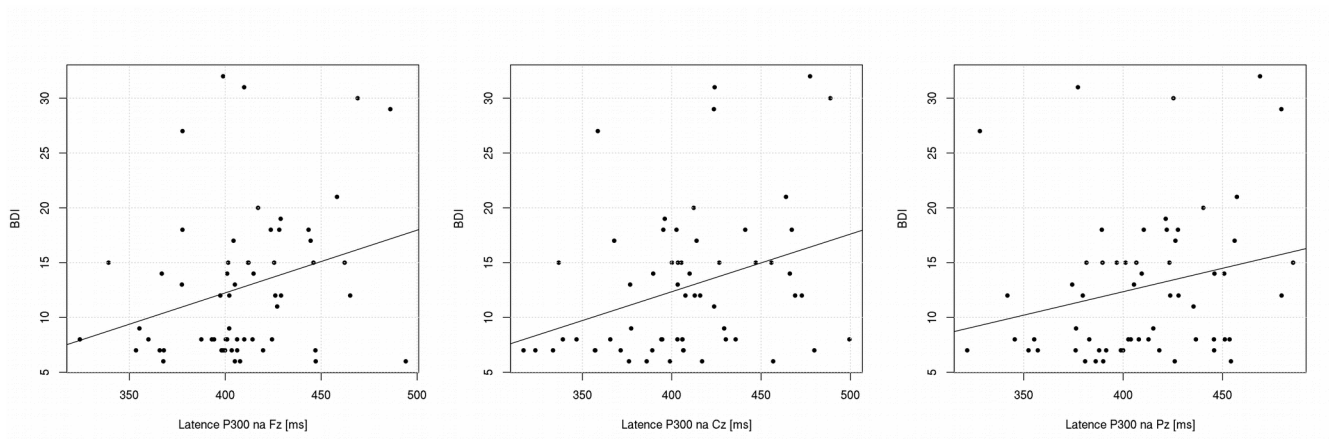
**Графикон 52. Вредности П300 латенци у акутној фази и три месеца након ИМУ код депресивних болесника**

Установљена високо статистички значајна корелација између вредности латенце П300 и скова депресивности одређеног ВДИ тестом код болесника у акутној фази ИМУ на Fz електроди ( $r = 0.82$   $p < 0.01$ ), а средња корелација на Cz електроди ( $r = 0.54$   $p < 0.01$ ) и Pz електроди ( $r = 0.57$   $p < 0.01$ ) што се види на приложеном графичком приказу (графикон 53).



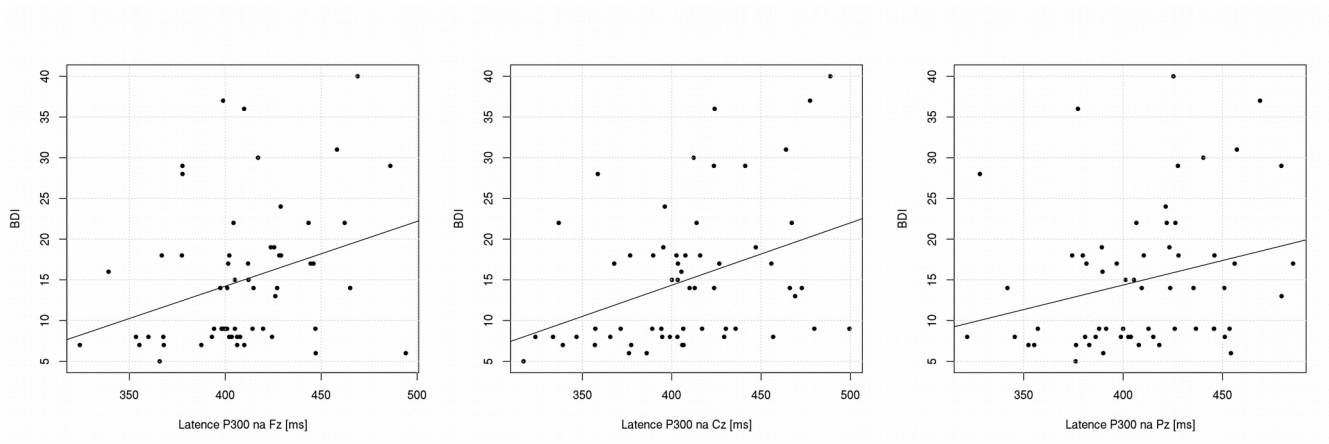
**Графикон 53. Корелација скорова депресивности (BDI) и латенци П300 у акутној фази**

Корелација ова два сора није постојала у периоду од три месеца након можданог удара на Fz и Cz електроди Три месеца након ИМУ (Fz  $r=0.29$   $p=0.03$  Cz  $r=0.33$   $p<0.01$  Pz  $r=0.24$   $p=0.07$ , графикон 54).



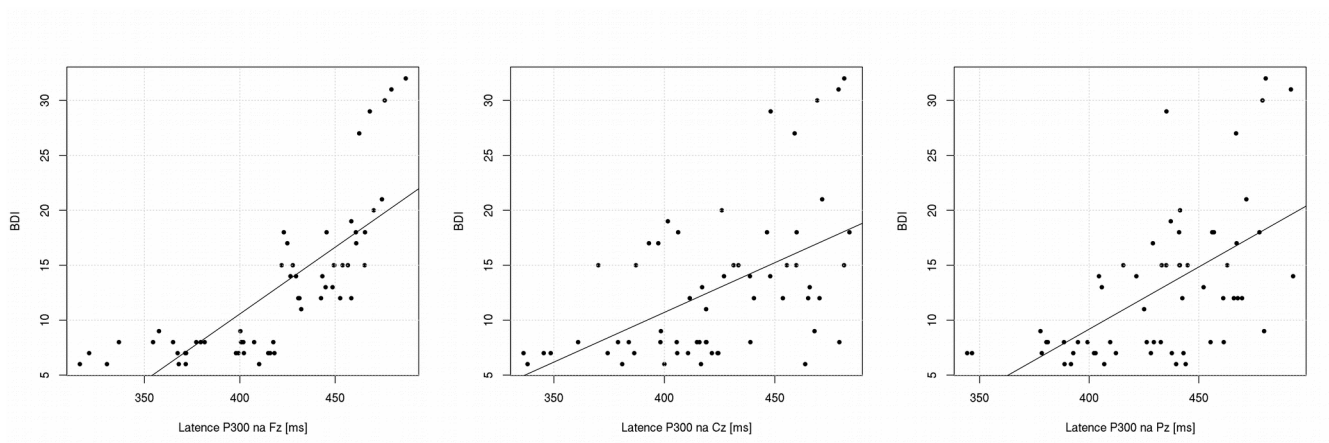
**Графикон 54. Корелација скорова депресивности (BDI) и латенци П300 три месеца након ИМУ**

Нађена је слаба корелација скорова депресивности (BDI скор) у акутној фази са скором когнитивног оштећења (латенце П300) након периода од три месеца (Fz  $r=0.31$   $p=0.02$  Cz  $r=0.38$   $p<0.01$  Pz  $r=0.26$   $p=0.04$ ), што указује да скор депресивности у акутној фази МУ није сигурна предикција даљег когнитивног оштећења (графикон 55).



**Графикон 55. Корелација скорова депресивности (BDI) и акутној фази и латенци П300 три месеца након ИМУ**

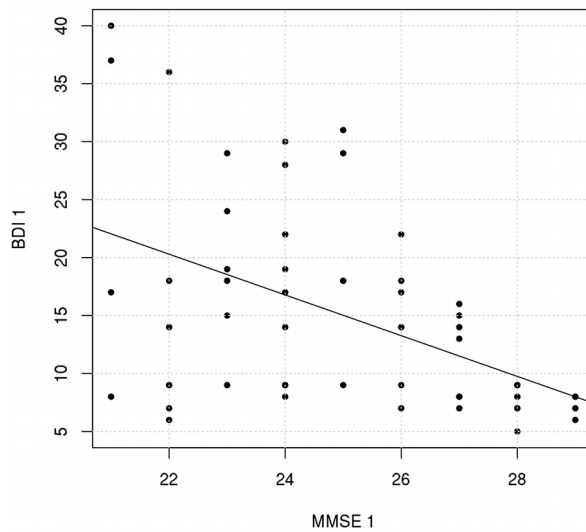
Интрахоспиталне латенце П300 корелирају сигнификантно са скоровима депресије након праћења од три месеца Fz  $r=0.77$   $p<0.01$ , Cz  $r=0.52$   $p<0.01$  Pz  $r=0.58$   $p<0.01$ , што указује да у овом временском периоду могуће је вршити предикцију афективног статуса на основу иницијалног когнитивног статуса (графикон 56).



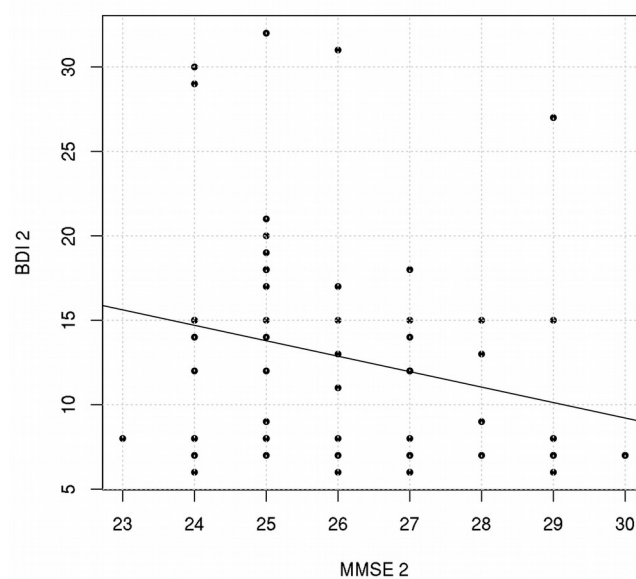
**Графикон 56. Корелација латенци П300 и акутној фази и скорова депресивности (BDI) три месеца након ИМУ**

Установљена је статистички значајна корелација између когнитивног оштећења одређеног MMSE тестом и сора депресивности (BDI скор) код болесника у акутној фази МУ, што се види на приложеном графичком приказу ( $r=-0.49$   $p<0.01$ , графикон 57). Корелација ова два сора три месеца након ИМУ није постојала ( $r=-0.24$   $p=0.06$ , графикон 58).



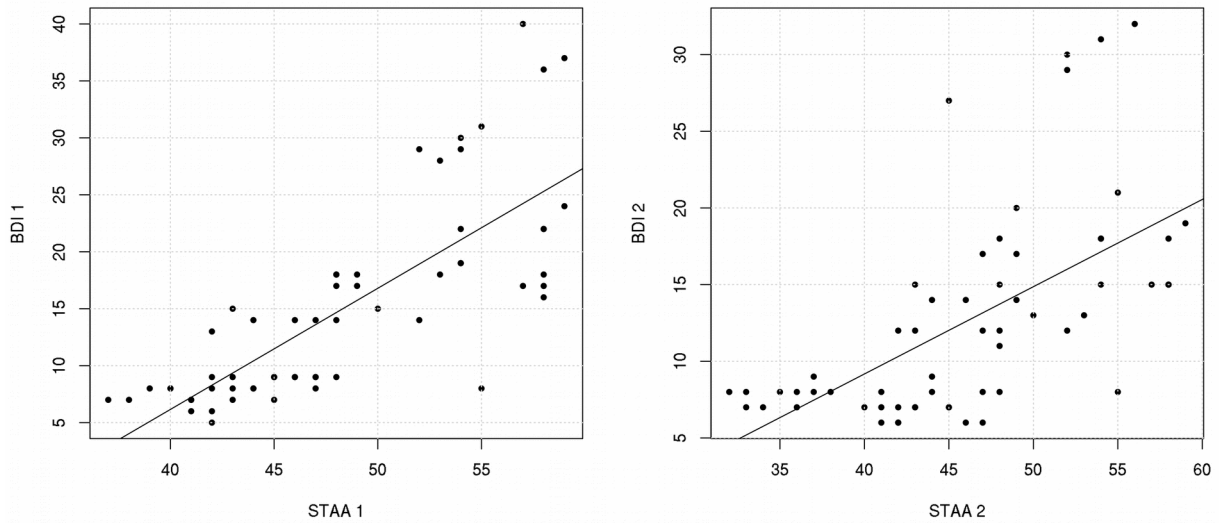


**Графикон 57. Корелација скорова депресивности (BDI) и когнитивног оштећења (MMSE) у акутној фази**



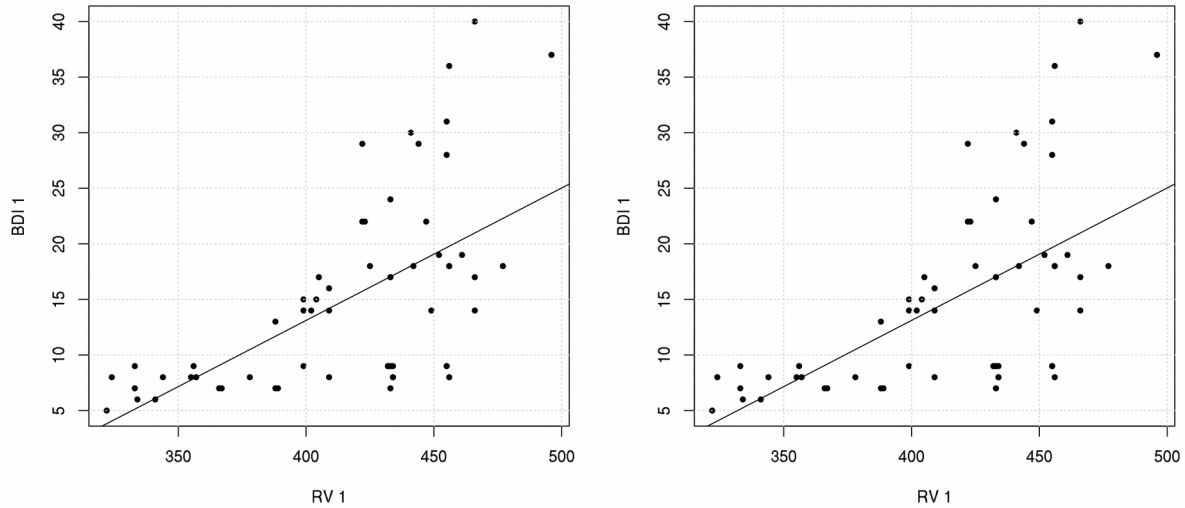
**Графикон 58. Корелација скорова депресивности (BDI) и когнитивног оштећења (MMSE) три месеца након ИМУ**

Установљена је статистички значајна корелација између скорa депресивности и анксиозности код болесника у акутној фази МУ, што се види на приложеном графичком приказу ( $r=0.77$   $p<0.01$ , графикон 59). Корелација ова два скорa постојала је и три месеца након ИМУ ( $r=0.61$   $p<0.01$ , графикон 59).



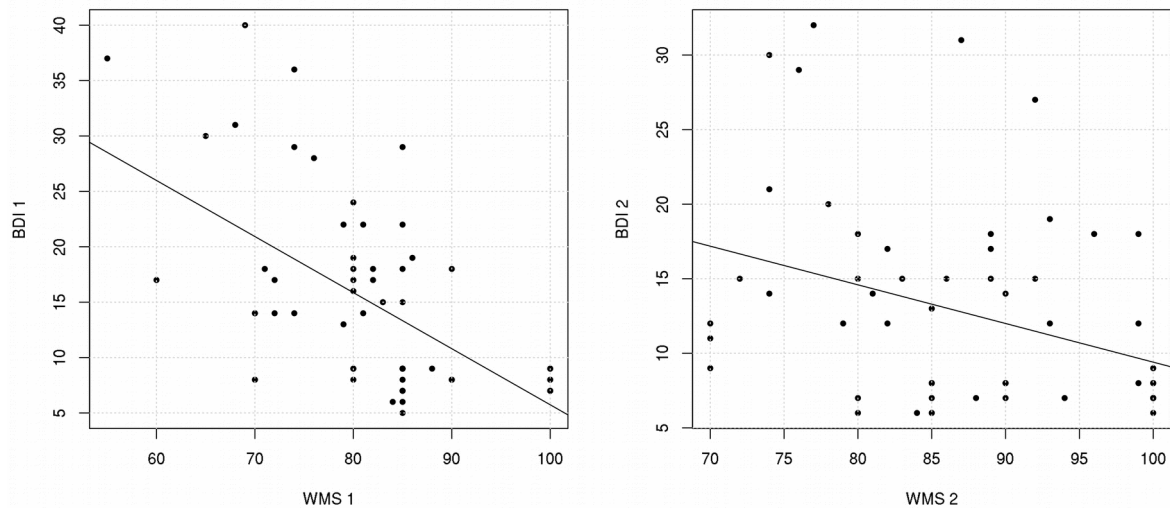
**Графикон 59. Корелација скорова депресивности (BDI) и STAA**

Установљена је статистички значајна корелација између скорa депресивности и вредности реакционог времена код болесника у акутној фази МУ, што се види на приложеном графичком приказу ( $r=0.6$   $p<0.01$ , графикон 60). Корелација ова два скорa постојала је и три месеца након ИМУ ( $r=0.37$   $p<0.01$ , графикон 60).



**Графикон 60. Корелација скорова депресивности (BDI) и вредности реакционог времена у акутној фази и три месеца након ИМУ**

У групи болесника постојала је значајна корелација индекса пажње и концентрације са скором депресивности у акутној фази ( $r= -0.58$   $p<0.01$ ), три месеца од ИМУ  $r= -0.35$   $p<0.01$



**Графикон 61. Корелација скорова депресивности (BDI) и индекса пажње и концентрације у акутној фази и три месеца након ИМУ**

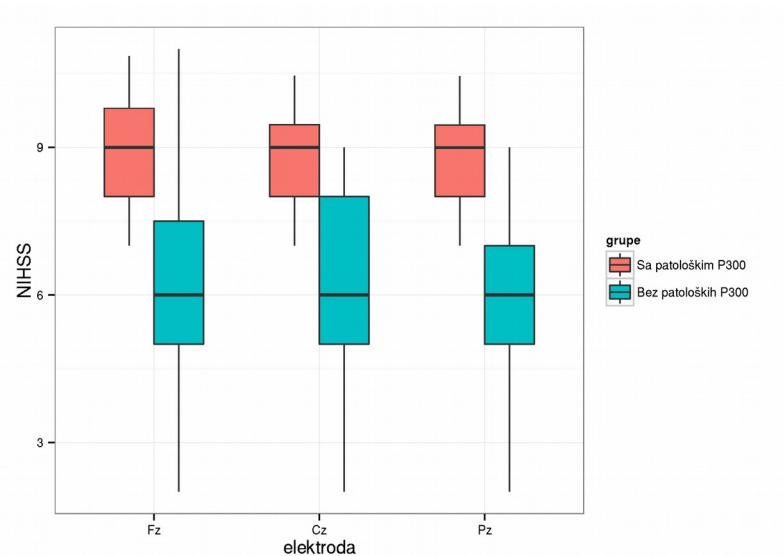
У групи недепресивних пацијената когнитивна оштећења (скор MMSE  $\leq 24$ ) су нађена код 16.7% пацијената, у групи са благом депресијом код 43.9% пацијената, а у групи са тезом депресијом код 75% пацијената, што је статистички значајна разлика ( $p < 0.001$ ). У акутној фази можданог удара, регистрован је сигнификантно виши MMSE скор код пацијената без депресије.

## 5.8. Неуролошки статус

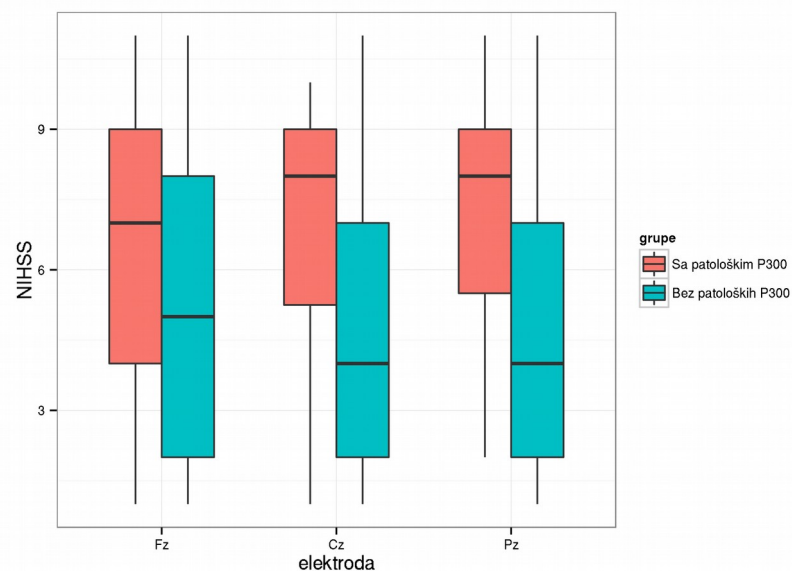
Неуролошки статус процењиван је помоћу NIHSS скале, чији се скор креће од 0 (без неуролошког дефицита) до 42 (најтежи неуролошки дефицит). Према водичу за акутни исхемијски мождани удар из 2008. године иницијални NIHSS скор има прогностичку важност: око 60%-70% болесника са почетним NIHSS скором мањим од 10 имаће задовољавајући опоравак након годину дана, док је проценат болесника са тако добрим исходом у групи оних који су имали почетни NIHSS скор већи од 20, само 4%-16%.

Просечне вредности NIHSS скорa у групи са когнитивним оштећењима у акутној фази МУ (патолошке латенце П300 на Fz електроди 8.51 +0.99, Cz 8.49+1.41 и Pz 8.54+1.38), а три месеца након МУ су (Fz 6.55+2.81 Cz 7.0+2.62 Pz 7.0+2.59). У групи болесника без когнитивних оштећења (без патолошких П300 латенци) вредности NIHSS скорa у акутној фази су (Fz 6.39+2.43 Cz 6.24+2.05 Pz 5.89+1.85), а три месеца након ИМУ (Fz 5.03+3.21 Cz 4.74+3.12 Pz 4.67+3.13).

Просечне вредности NIHSS скорa статистички су значајно веће у групи пацијената са патолошким вредностима П300 у односу на групу без патолошких вредности латенци П300 у акутној фази можданог удара (Fz Cz Pz  $p < 0.01$  графикон 62). На другој регистрацији, три месеца након МУ та разлика је била статистички значајна, с тим што је на Fz ареалу била на нивоу статистичке значајности (Fz  $p=0.054$  Cz  $p<0.01$ , Pz  $p<0.01$  графикон 63).

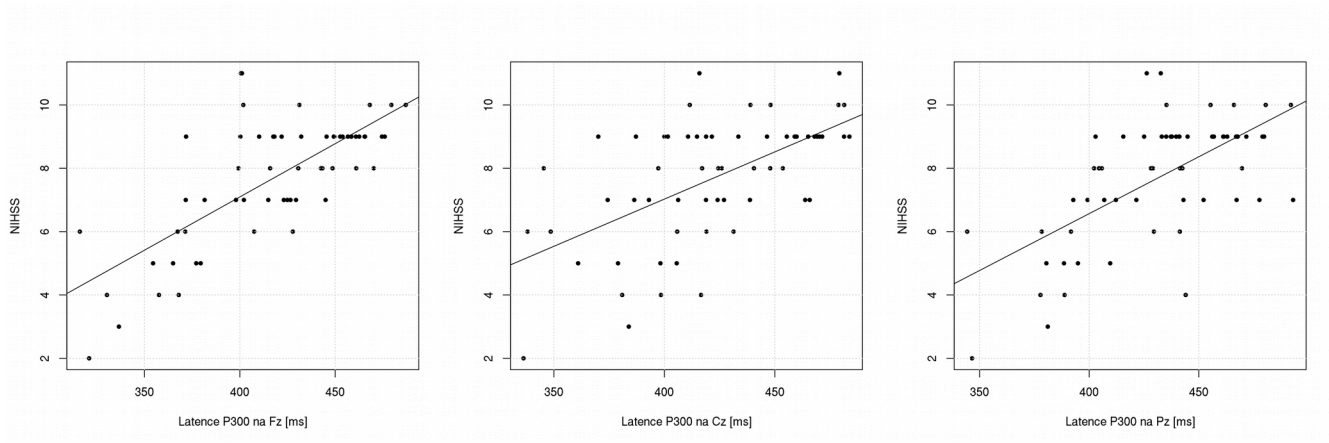


**Графикон 62. Просечне вредности NIHSS скорa у акутној фази ИМУ**

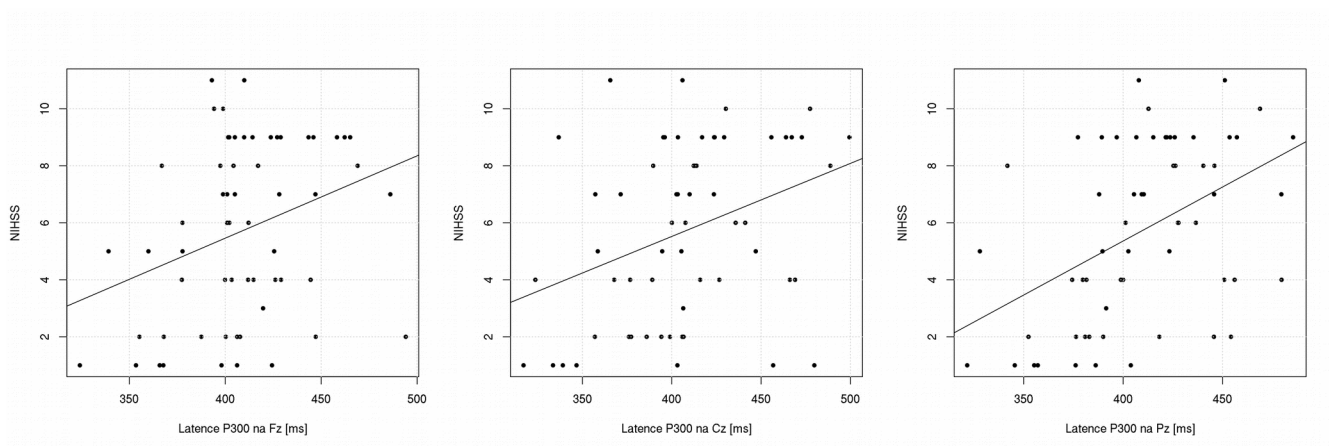


**Графикон 63. Просечне вредности NIHSS скорa три месеца након ИМУ**

Постојала је корелација вредности латенце П300 и NIHSS скорa у акутној фази МУ (Fz  $r = 0.728$   $p < 0.01$  Cz  $r = 0.585$   $p < 0.01$ , Pz  $r = 0.631$   $p < 0.01$ , графикон 64), као и три месеца након МУ (Fz  $r = 0.314$   $p = 0.015$  Cz  $r = 0.349$   $p < 0.01$ , Pz  $r = 0.456$   $p < 0.01$  графикон 65). Болесници са лошијим NIHSS скором имали су ниже амплитуде П300 али није забележена значајна корелација између њих.

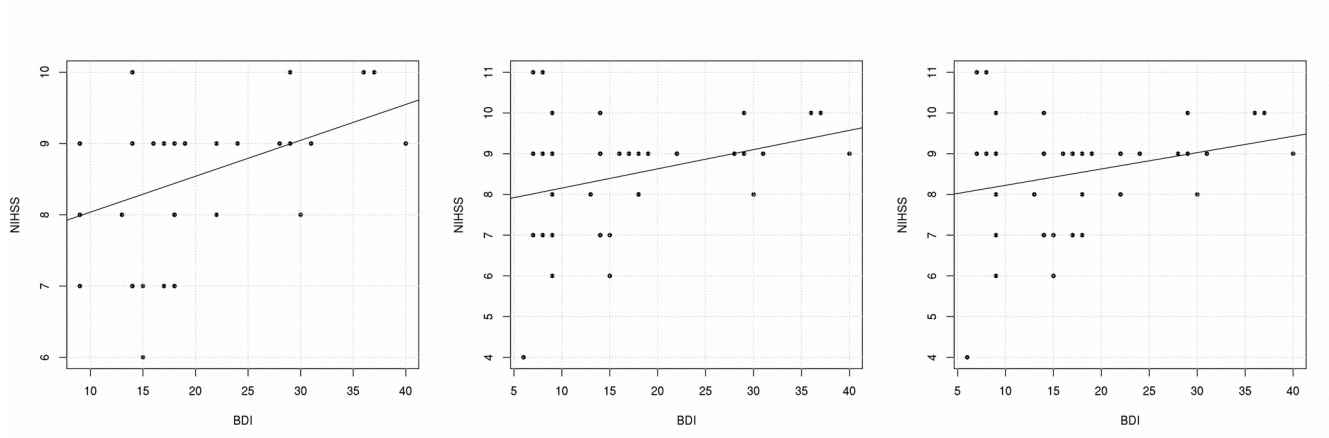


**Графикон 64. Корелација латенци П300 и NIHSS скорa у акутној фази ИМУ**

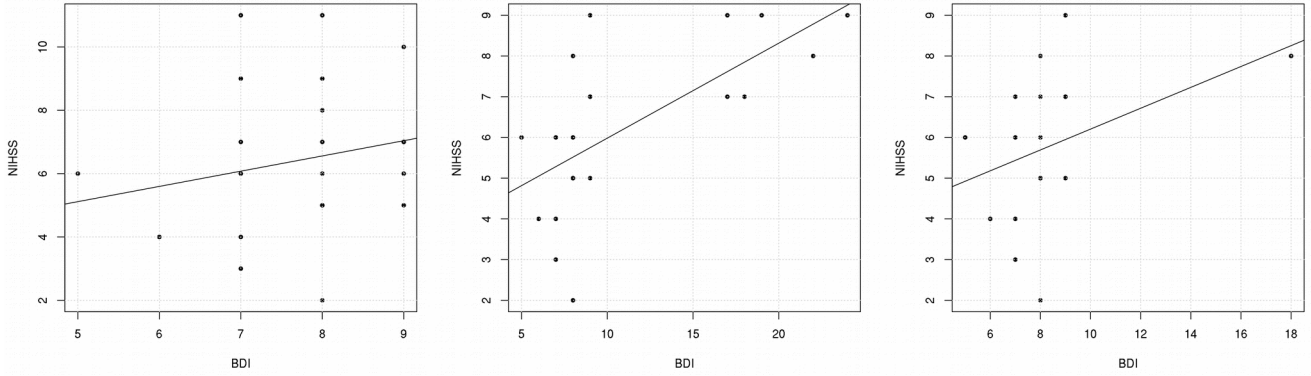


**Графикон 65. Корелација латенци П300 и NIHSS скорa три месеца након ИМУ**

Корелација вредности скорa депресивности и NIHSS скорa у акутној фази МУ у групи болесника без когнитивних оштећења је била (Fz  $r = 0.212$   $p > 0.05$  Cz  $r = 0.652$   $p < 0.01$ , Pz  $r = 0.471$   $p = 0.042$ , графикон 67), а у групи болесника са когнитивним оштећењем (Fz  $r = 0.413$   $p = 0.011$  Cz  $r = 0.309$   $p = 0.055$ , Pz  $r = 0.256$   $p > 0.05$ , графикон 66).

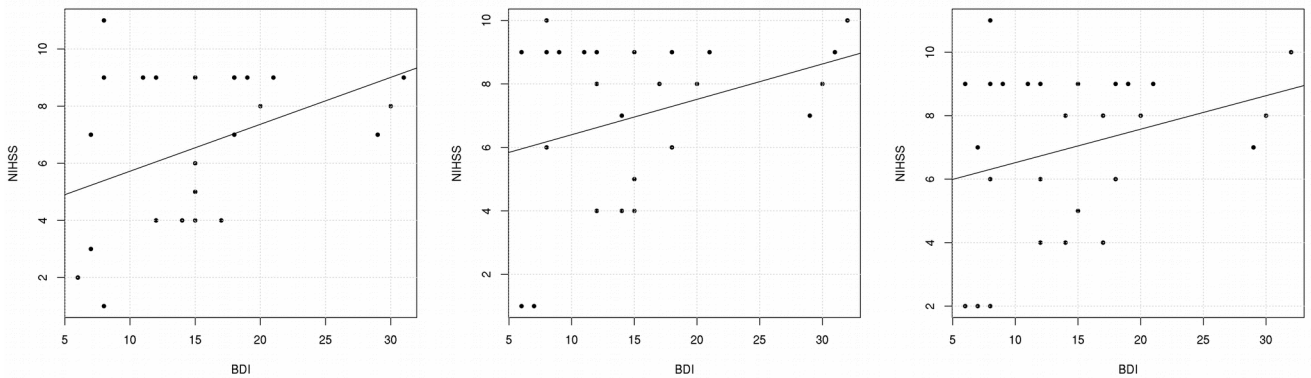


**Графикон 66. Корелација скорa BDI и NIHSS код болесника са патолошким П300 латенцама у акутној фази ИМУ**

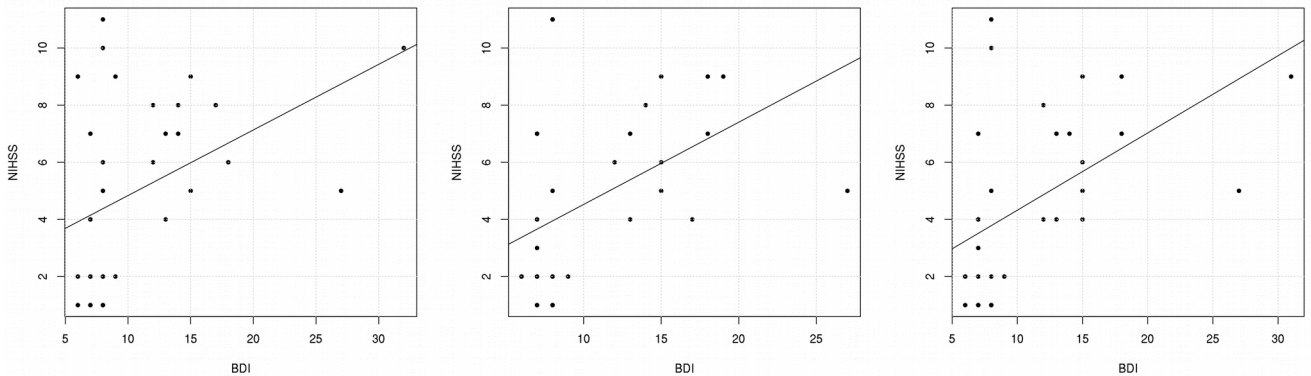


**Графикон 67. Корелација скора BDI и NIHSS код болесника без патолошких П300 латенци у акутној фази ИМУ**

Корелација вредности скора депресивности и NIHSS скора три месеца након можданог удара у групи болесника без когнитивних оштећења је била (Fz  $r=0.424$   $p=0.014$  Cz  $r=0.463$   $p<0.01$ , Pz  $r=0.511$   $p<0.01$ , графикон 69), а у групи болесника са когнитивних оштећења (Fz  $r=0.408$   $p=0.03$  Cz  $r=0.33$   $p>0.05$ , Pz  $r=0.296$   $p>0.05$ , графикон 68)



**Графикон 68. Корелација скора BDI и NIHSS код болесника са патолошким П300 латенцама три месеца након ИМУ**

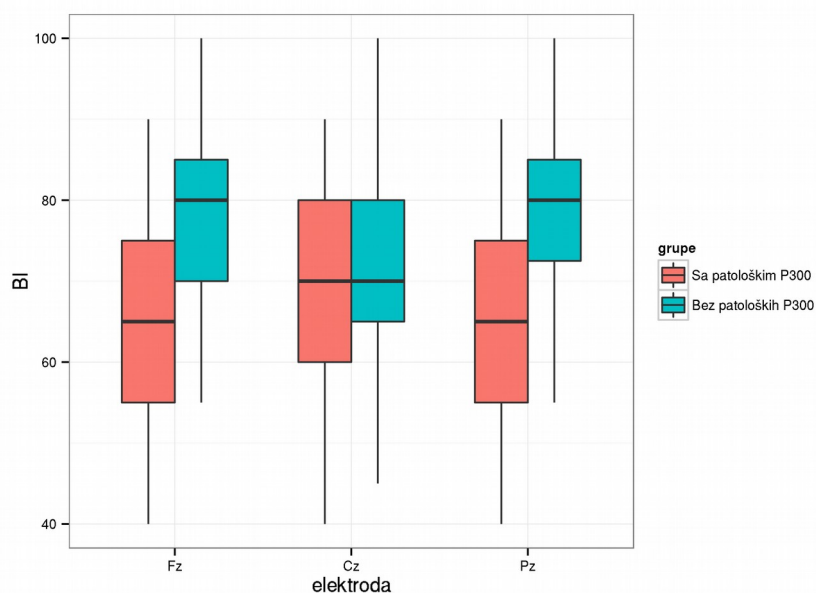


**Графикон 69. Корелација скора BDI и NIHSS код болесника без патолошких П300 латенци у три месеца након ИМУ**

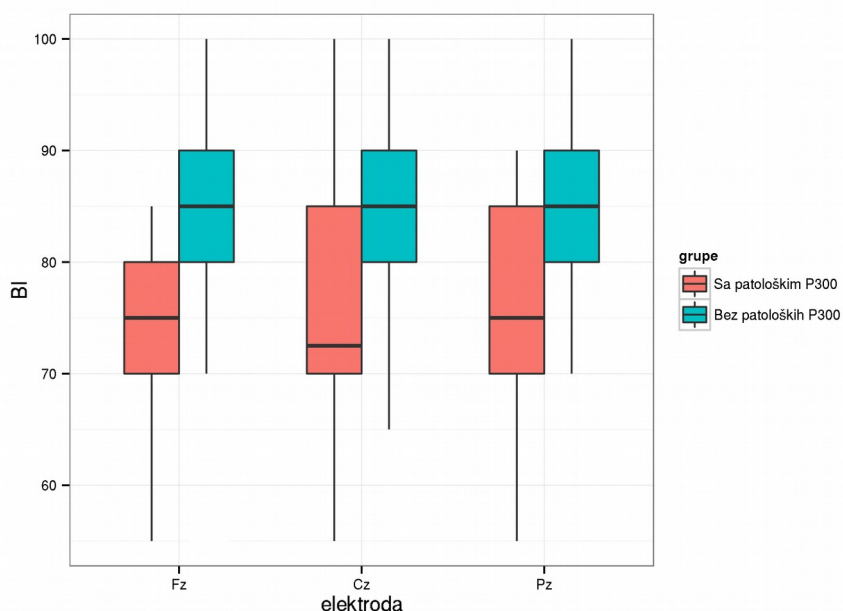


## 5.9. Функционални статус

Функционални статус је процењиван путем Бартхел индекса (BI). Регистроване су статистички значајно веће просечне вредности BI скорa у групи са когнитивним оштећењима него у групи без когнитивних оштећења како на почетку, графикон 70., тако и три месеца након можданог удара (графикон 71.,  $p < 0.001$ ).

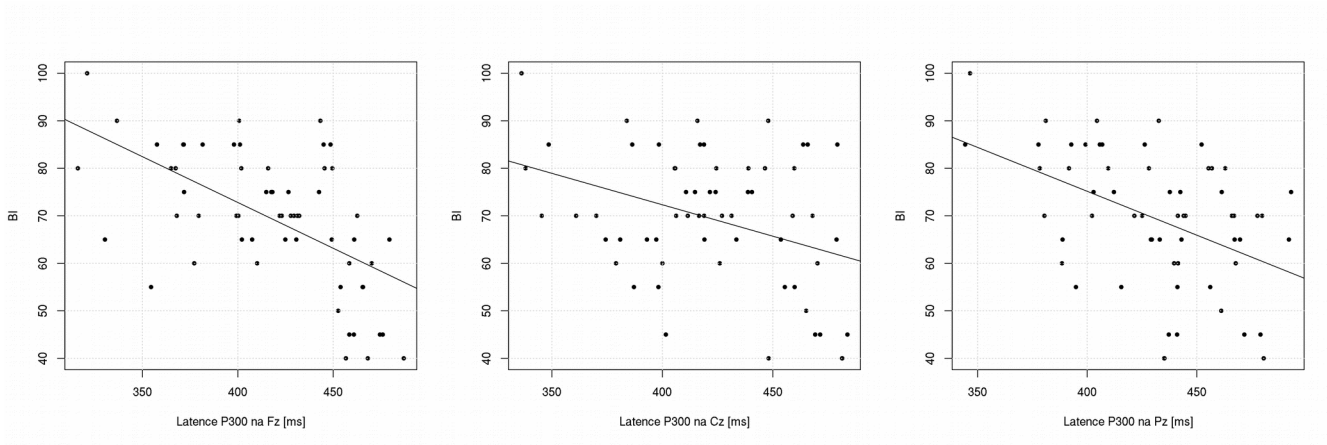


Графикон 70. Просечне вредности BI скорa у акутној фази ИМУ

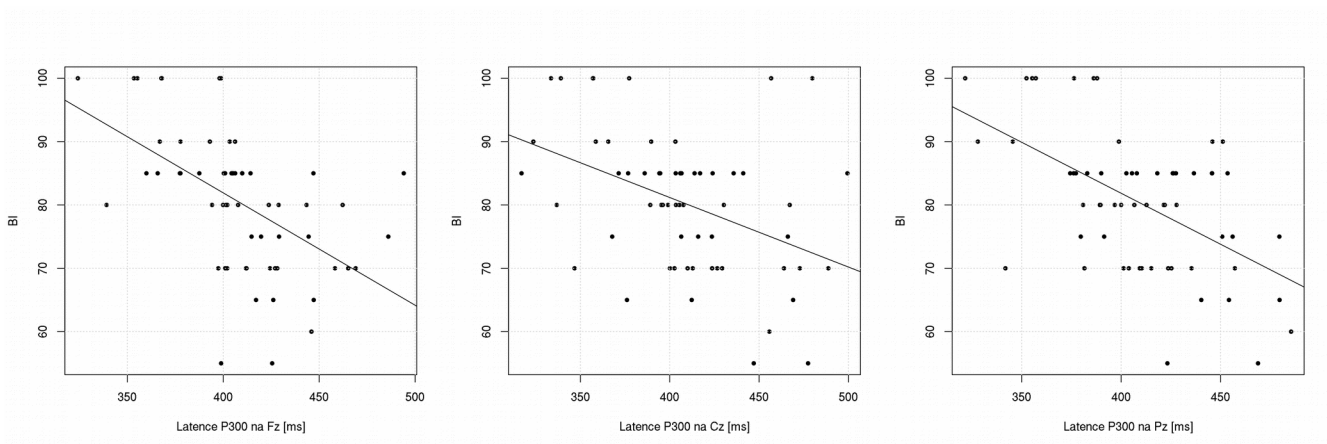


Графикон 71. Просечне вредности BI скорa три месеца након ИМУ

Постојала је корелација вредности латенце П300 и BI скорa у акутној фази МУ (Fz  $r = -0.58$   $p < 0.01$  Cz  $r = -0.36$   $p < 0.01$ , Pz  $r = -0.45$   $p < 0.01$ , графикон 72), као и три месеца након МУ (Fz  $r = -0.54$   $p = 0.015$  Cz  $r = -0.42$   $p < 0.01$ , Pz  $r = -0.54$   $p < 0.01$  графикон 73). Болесници са лошијим BI скором имали су ниже амплитуде П300 али није забележена значајна корелација између њих.

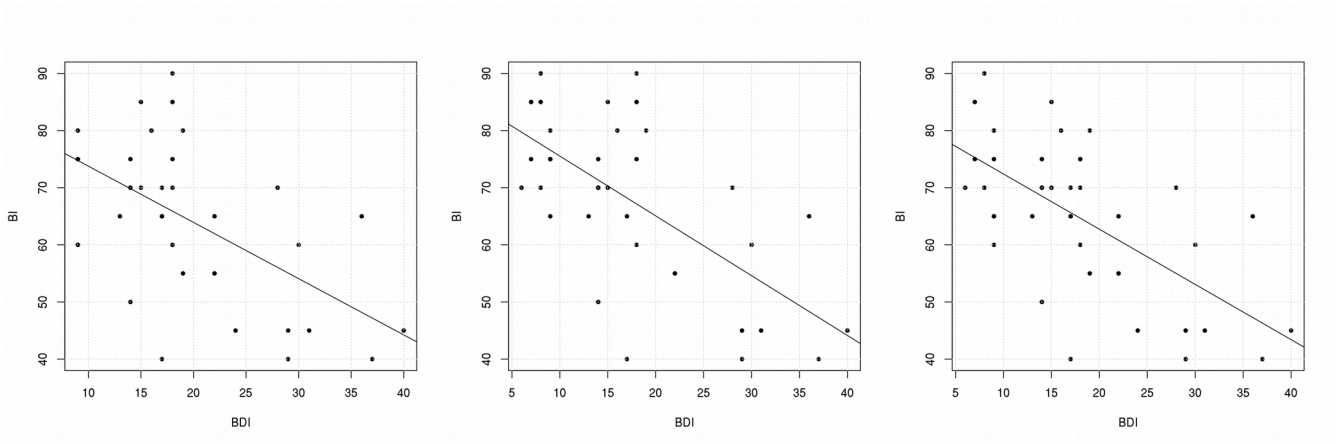


**Графикон 72. Корелација латенци П300 и VI скара у акутној фази ИМУ**

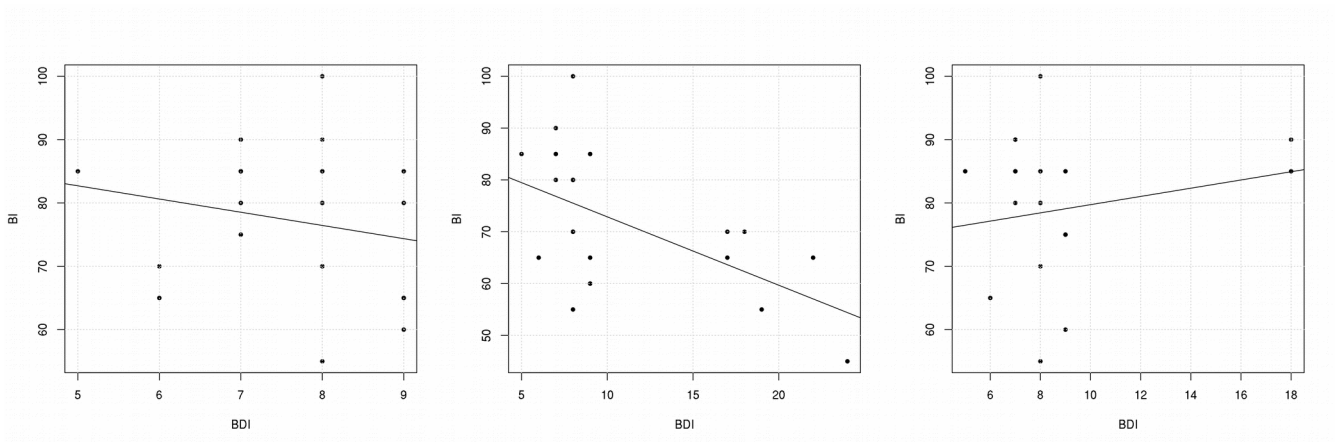


**Графикон 73. Корелација латенци П300 и VI скара три месеца након ИМУ**

Корелација вредности скара депресивности и VI скара у акутној фази МУ у групи болесника без когнитивних оштећења је била (Fz  $r = -0.20$   $p > 0.05$  Cz  $r = -0.56$   $p < 0.01$ , Pz  $r = 0.199$   $p > 0.05$ , графикон 75), а у групи болесника са когнитивним оштећењем (Fz  $r = -0.579$   $p < 0.01$  Cz  $r = -0.66$   $p < 0.01$ , Pz  $r = -0.64$   $p < 0.01$ , графикон 74).

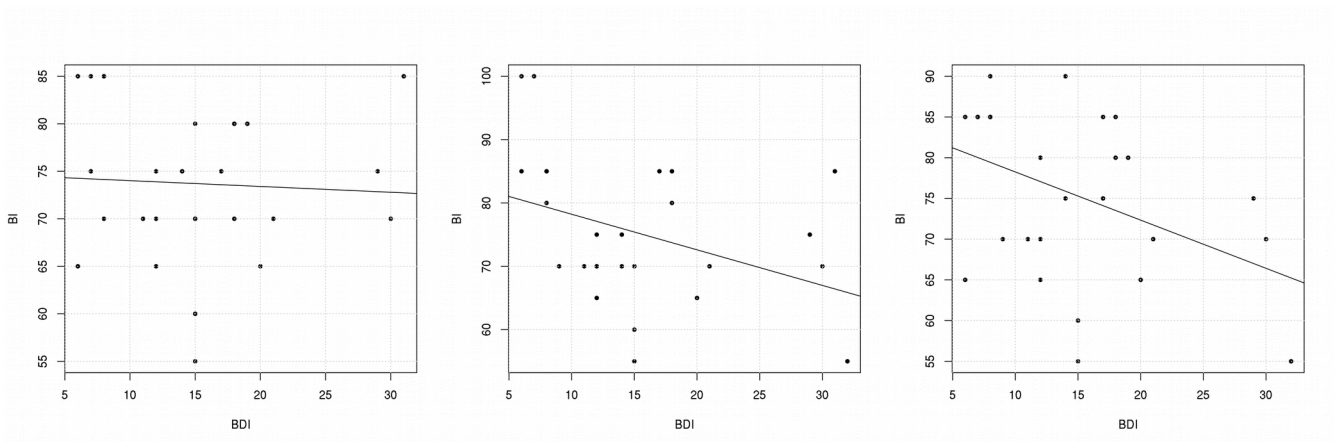


**Графикон 74. Корелација скова BDI и BI код болесника са патолошким П300 латенама у акутној фази ИМУ**

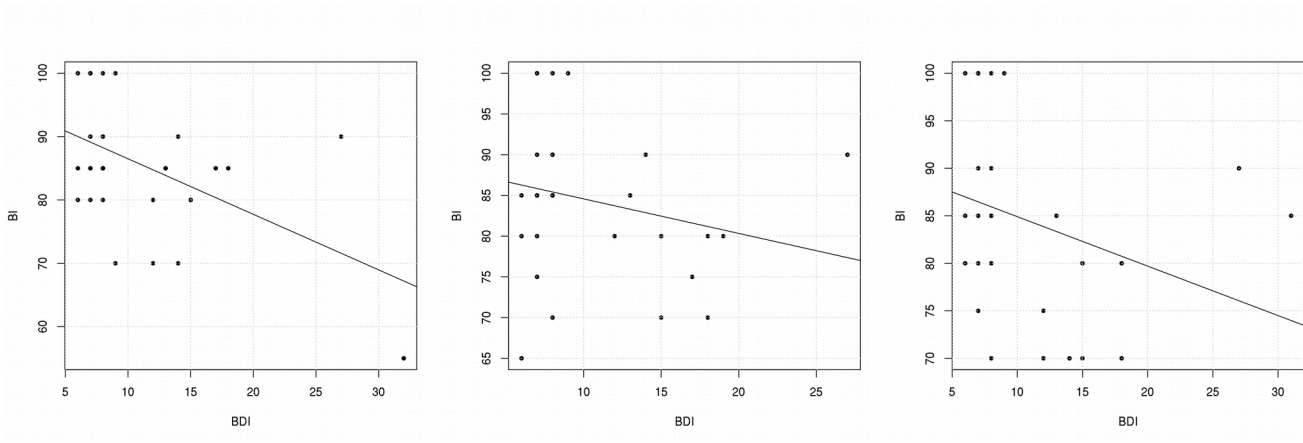


**Графикон 75. Корелација скова BDI и BI код болесника без патолошких П300 латенци у акутној фази ИМУ**

Корелација вредности скова депресивности и BI скова три месеца након можданог удара у групи болесника без когнитивних оштећења је била (Fz  $r = -0.50$   $p < 0.01$  Cz  $r = -0.23$   $p > 0.05$ , Pz  $r = -0.3$   $p > 0.05$ , графикон 77), а у групи болесника са когнитивних оштећења (Fz  $r = -0.053$   $p > 0.05$  Cz  $r = -0.38$   $p = 0.056$ , Pz  $r = -0.42$   $p = 0.03$ , графикон 76)



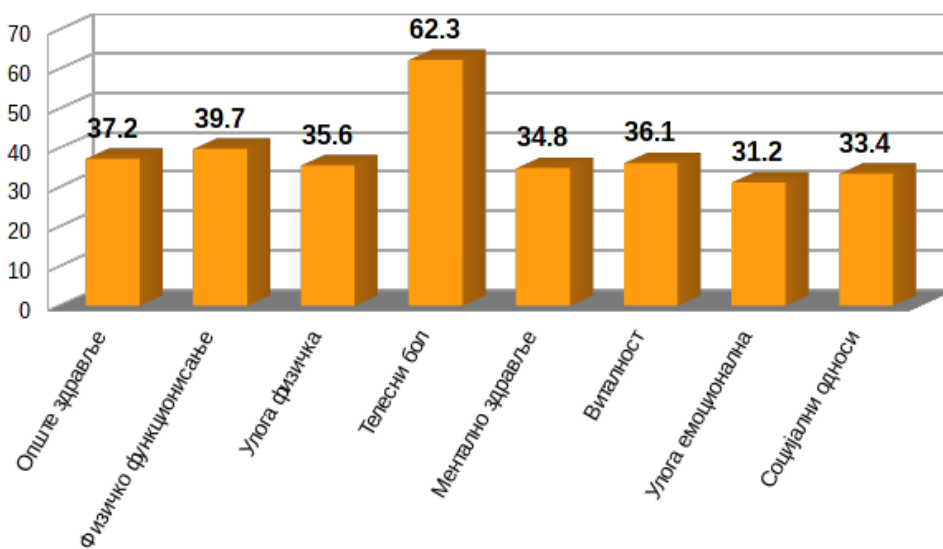
**Графикон 76. Корелација скова BDI и BI код болесника са патолошким П300 латенцама три месеца након ИМУ**



**Графикон 77. Корелација скора BDI и BI код болесника без патолошких П300 латенци три месеца након ИМУ**

## 5.10. Квалитет живота

Просечне нормиране вредности код болесника са ЦВИ за осам домена упитника СФ-36 приказане су на графикону 78.



**Графикон 78 . Просечне вредности домена SF-36 упитника**

На основу формула за израчунавање сумарних скорова физички (SFS) и ментални (SMS) израчунате су и просечне вредности сумарних скорова (графикон 79).



**Графикон 79 . Просечне вредности сумарних скорова SF-36 упитника**

Добијене вредности указују да је квалитет живота (QOL) након можданог удара значајно умањен у односу на QOL просечне популације (50.0). И просечне вредности сумарног физичког скорa ( $44.7 \pm 8.2$ ;  $p = 0.002$ ) и просечне вредности сумарног менталног скорa ( $37.7 \pm 15.5$ ;  $p < 0.001$ ) су са статистичког аспекта значајно мање од ових вредности у просечној популацији. Група са патолошким вредностима П300 латенци у односу на општу популацију има статистички значајно нарушене све домене квалитета живота, док се група без патолошких вредности П300 разликује од опште популације у следећим доменима: улога физичког функционисања, телесни бол и опште здравље. Ове групе пацијената разликовале су се и у сумарном физичком и сумарном менталном скору ( $p < 0.001$ ).

## 6. Дискусија

Различити типови поремећаја когнитивних функција често су део клиничке слике болести које захватају централни нервни систем. Њихово рано дијагностиковање од изузетног је значаја за планирање терапијског приступа и благовремене неуропсихолошке рехабилитације. Управо је когнитивни статус једна од области која привлачи убедљиво највећу пажњу истраживача последњих година. Васкуларно когнитивно оштећење остаје интересантно питање клиничарима и истраживачима зато што је веома учестало, економски гледано доста скупо и могуће га је превенирати. Процењује се да око 5% особа старијих од 65 година има васкуларно когнитивно оштећење (Rockwood и сар., 2000б).

Процена когнитивног статуса у акутној фази исхемичког možданог удара пружа могућност ране дијагностике васкуларног когнитивног оштећења и благовременог увођења потребног фармакотерапијског третмана. Значај ове процене у акутној фази možданог удара и у периоду након 3 месеца од možданог удара потврдила је студија коју су спровели Moroney и сар. 1997 године, где је установљено су пацијенти који су развили клиничку слику деменције три месеца након možданог удара, три пута имали повећан ризик од настанка новог možданог удара.

Велики број пацијената након možданог удара развије васкуларно когнитивно оштећење без деменције, обично су захваћене функције везане за фронтални режањ као што су извршне дисфункције, лоше расуђивање и проблеми пажње удужени са оштећењем визуоспацијалних вештина, али не и губитак меморије (Alladi, 2010; Graham, 2004).

Стога, већина тих пацијената не задовољава критеријуме за традиционалне деменције у коме губитак меморије мора бити присутан (Erkinjuntti, 2000; Román, 1993; Chui, 1992; Chui, 1989). У поређењу са дементним болесницима, неупоредиво мање студија до сада било је посвећено неурофизиолошким испитивањима когнитивних поремећаја код недементних болесника. Досадашња сазнања омогућавају само наговештај дефинитивних закључака.

За процену и праћење когнитивног статуса након исхемичног možданог удара, као што смо изнели у уводном излагању, најчешће се у клиничкој пракси користе неуропсихолошки тестови. Међутим, тестирање захтева сарадњу испитаника а често су веома сложени и исцрпљујући. Из тих разлога у неуронаукама стално постоји потрага за неком објективном методом која може дати допринос у раној дијагностици когнитивних оштећења. Последњих деценија актуелна су неурофизиолошка испитивања цереброваскуларних обољења која имају пуну медицинску, социјалну и економску оправданост, како због сталног повећања бројности популације болесника са цереброваскуларном патологијом, тако и због значајног броја оних са функционалном онеспособљеношћу. Они сада чине интегрални део испитивања болесника са цереброваскуларним обољењем с обзиром да је електрична активност мозга веома осетљива на промене церебралног протока крви које доводе до фокалне или глобалне хипоксије церебралног паренхима.

Последњих година много студија испитивало је могућности и значај примене латенце и амплитуде ПЗ компоненте у анализи когнитивног дефицита (Alonso-Prieto, 2002). Међутим, мали број студија до сада је поредио резултате неуропсихолошких тестова и вредности ПЗ00 латенце и амплитуде након исхемичног možданог удара. Остало је неразјашњено питање да



ли постоји корелација између њих и да ли са когнитивним опоравком долази до опоравка П300 параметара као и до побољшања резултата на неуропсихолошким тестовима. Евидентан је недостатак публикованих проспективних студија које би пратиле како се когнитивно оштећење настало након ИМУ мења током времена и који фактори су повезани са когнитивним побољшањем након иницијалног когнитивног пада. Остало је нејасно да ли продужене латенце П3 врха могу бити корисне у прогнози и терапији болесника након ИМУ и да ли су оне у корелацији са факторима моторичког и функционалног опоравка. Такође, остало је још увек неразјашњено да ли постоји било каква разлика у П3 латенцама између лезија у десној или левој хемисфери. На сва ова неразјашњена питања смо у овом раду, уградивши их у истраживачке циљеве, покушали да дамо одговоре.

Као индекс укључен у процесе пажње и селекције одговора (тј, когнитивне функције ниског нивоа), П300 компонента снимљена током класичног “oddball” задатка није обавезно у корелацији са нивоом образовања појединца (O'Donnell и сар., 1995) што га чини погодним за процену когнитивног опадања популације без обзира на ниво образовања. За разлику од испитивања деменција, неупоредиво мање студија бавило се неурофизиолошким испитивањима когнитивних поремећаја код недементних болесника. Недавне студије показују да су латенца и амплитуда П300 измењени код блажих когнитивних промена без деменције (Frodl и сар., 2002; Golob и сар., 2002; Bennis и сар, 2007, Van Deursen и сар, 2009; Lai и сар, 2010) и могу послужити као маркер за праћење процеса прелаза МСI у деменцију (Golob и сар, 2002 и 2009; Papaliagkas и сар, 2008; Van Deursen и сар, 2009). Korpelainen, 2000 повезује продужене П300 латенце код малог исхемијског можданог удара са депресијом после можданог удара.

Такође је занимљиво напоменути истраживање Van Harten B, 2006 који налази продужене П300 латенце али не и латенце Н200 таласа код пацијената са васкуларном когнитивног оштећења, што иде у прилог ставу о различитим механизмима за њихово стварање. Levada, 2014 закључује да продужење П3 латенце код васкуларног когнитивног оштећења зависи од степена когнитивног пада. Ови аутори пореде групе старијих без когнитивних промена (просечне старости  $70.73 \pm 4,24$ ), групу са субкортикалним васкуларним благим когнитивним оштећењем (просечне старости  $75.35 \pm 5,48$ ) и групу са субкортикалном васкуларном деменцијом (просечне старости  $75,80 \pm 6,51$ ). Добијени подаци свакако указују да су вредности латенци најдуже код васкуларне деменције ( $732.45 \pm 74.64$ ) мс, док су код благог васкуларног когнитивног оштећења без деменције ( $655.70 \pm 87.08$ ) мс и код пацијената без когнитивних промена ( $341.09 \pm 107,70$ ) мс. Знатно дуже латенце П300 у односу на нашу студију могу бити резултат локализације и обимности промена, присуства немих инфаркта, фактора ризика и сл. али ти подаци нису наведени у овој студији.

Неурофизиолошка евалуација когнитивних функција помоћу методе когнитивно евоцираних потенцијала свакако је предмет интересовања савремених неуролога, психолога, неуропсихолога и сл. У оквиру научног пројекта Хоризонт 2020 14. новембра 2014 године Grossegger D. (<http://horizon2020projects.com/sc-health-profile/p300-a-cognitive-component/>) је нагласио да у данашње време у фокус истраживања дијагностике и праћења когнитивних оштећења треба ставити (по његовим речима веома обећавајућу) П3 аудитивну когнитивну компоненту. Он подсећа да П3 изазван odd-ball парадигмом као маркер процесуирања информација и егзекутивних функција треба применити у дијагностиковању и мониторингу

деменција. Мета-анализа А Howe, 2014 извештава о корисности клиничке употребе П300 латенце и пружа снажне статистичке доказе за употребу П300 компоненте као биолошког маркера у продромалној фази деменције. Абнормалности П300 компоненте су описани код пацијената са различитим болестима мозга, деменцијама, алкохолизмом, психијатријским поремећајима као што су шизофренија и депресија, трауматске повреде мозга и цереброваскуларне болести (Wang, 2002; Piras, 2003; Wang, 2000; Duncan, 2003; Reinvang, 2000), због чега је ПЗ талас предложен као користан комплементарна анализа уз неуропсихолошку процену за процену менталних функција како код здравих тако и код пацијената са неуролошким и психијатријским поремећајима (Frodl, 2002; Karaaslan, 2003; Kaustio, 2002; Bahramali, 1999).

У нашем истраживању су у складу са досадашњим сазнањима из дате области постављени одређени истраживачки циљеви, који су у највећој мери потврђени.

## **6.1. Неурофизиолошка евалуација когнитивних функција здравих испитаника применом ПЗ компоненте КЕП**

Анализирајући вредности латенција и амплитуда П300 потенцијала у контролној групи може се рећи да се оне не разликују битно од вредности које су добијене у већини других студија. Просечне вредности латенци код наших испитаника износиле су 417.9 ms за Fz, 422.5 ms за Cz, 431.5 ms што је у корелацији са наводима других аутора, уз нешто већа одступања приказана као вредности стандардне девијације (Hansenne, 2000). Наведена одступања вероватно долазе као последица веће просечне старости испитаника као и варијација у узорку. Иако постоје извесна неслагања у интерпретацији резултата код различитих аутора, већина се слаже када је у питању утицај година старости на латенцу и амплитуду ПЗ таласа. Студије које су детаљније приступиле обради повезаности између старости и П300 латенце налазе да је код млађих испитаника ова повезаност мање изражена него код старијих (Gordon, 1986). С тим у вези постоје две различите формуле за линију регресије старост-латенца при чему једна формула са релативно малим нагибом важи за испитанике до 63 године старости а друга, много стрмија, за старије. И Homberg и сар. (1986) у својој студији, поред глобалне регресионе формуле, релативно стрмог нагиба регресионе линије, израчунавају и две регресионе формуле, једну за испитанике млађе од 50 и другу за старије. Iragui, 1993. показује такође постојање две различите линије регресије за испитанике млађе од 45 година и другу за оне старије. Испитујући повезаност латенције и старости, већина аутора прихвата претпоставку о продужењу латенције за 0.72-2 ms за сваку годину живота код старијих испитаника (Braverman и Blum, 2003). У овој студији сви испитаници су старији од 44 године и резултати у потпуности корелирају са изнетим претпоставкама да ће продужење латенце П300 у овој доби бити око 2 ms са сваком годином живота. Показали смо да постоји статистички значајна корелација између старости и ПЗ латенце, при чему је нагиб регресионе линије био доста висок. Разлог који би могао објаснити релативно висок нагиб регресионе линије и статистички значајног коефицијента корелације јесте чињеница да се испитивана популација контролне групе и групе са инзултом састојала од старијих испитаника, мада то не може у потпуности објаснити висок нагиб регресионе линије јер није пропорционалан старсној разлици између група испитаника.

Мали проценат варијабилности средњих вредности, релативно мале стандардне девијације као и нормална дистрибуција добијених вредности П300 латенци, омогућавају дефинисање интервала нормалности што их чини једноставнијим за клиничку употребу. Према консензусу Америчког електроенцефалографског удружења при статистичкој обради стандардних вредности ЕП-а потребно је узети 2,5 стандардне девијације (SD). У складу са тим, приликом анализирања вредности латенци П300, дефинисали смо горњу и доњу границу интервала нормалности као 2,5 SD. Све регистроване вредности латенци П300 код испитаника контролне групе биле у оквиру овако дефинисаних интервала нормалности. Испитивали смо факторском анализом утицај когнитивног статуса на П300 компоненту, при чему смо узели у обзир ММСЕ скор као и старосну доб испитаника. Анализом парцијалних корелација установљена је статистички значајна повезаност између ММСЕ скорa и П3 латенце, што указује да је П3 латенца одличан индикатор когнитивног статуса. Наши резултати су у складу са налазима других студија у којима је показано постојање корелације између показатеља глобалног когнитивног статуса и П3 латенце.

За разлику од латенција, ставови о утицају старосне доби на амплитуде П300 потенцијала нису толико усаглашени. У наведеној студији Iragui и сарадници налазе значајну повезаност старосне структуре и амплитуде у виду негативне корелације, што описује и неколико и других аутора (Goodin, 1978; Fjell и Walhovd 2001). Истовремено, Neshige и Lueders (1988) негирају значајну повезаност. У нашој студији установили смо да није било корелације између амплитуда П3 и старосне доби испитаника. Уједно, забележили смо постојање већих осцилација у вредностима амплитуда П300 контролне групе. Овакви резултати нису изненађујући с обзиром да је већина објављених студија забележила знатне варијације у вредностима амплитуда, те је прихваћен став да су амплитуде високо индивидуално зависне и да је тешко извршити стандардизацију налаза и изнети јасан став о физиолошким или патолошким вредностима. Ове варијације нису уочљиве само при поређењу различитих студија, него и унутар исте групе испитаника, што је случај и у овом испитивању. То чини амплитуде непогодним параметрима за евалуацију појединачних испитаника тј. веома је тешко дефинисати употребљив интервал нормалности на основу кога би се просуђивало да ли је регистрована вредност “нормална” или не. Употребна вредност амплитуда П300 КЕП је углавном у упоређивању вредности регистрованих код истог субјекта (сам себи контрола) било са различитих тачака (нпр. десно-лево, напред-назад и сл.) било у времену (пре и после терапије), као и у упоређивању различитих група испитаника међу собом. Из тог разлога, амплитуде се употребљавају углавном у индивидуалним праћењима или при поређењу различитих група испитаника. Један од разматраних узрока за варијабилност амплитуда П3 потенцијала јесте њена зависност од фактора који нису директно везани за саму функцију нервне структуре која се испитује (нпр. проводљивост и влажност коже, температура тела, дебљина костију лобање и поткожног ткива (Chiappa, 1990)). Веома дискутабилно је и питање начина регистрације амплитуда. Постоје два начина која се данас користе у пракси. Први начин је мерење амплитуде врха у односу на базни ниво, такозвана апсолутна амплитуда, који је кориштен у овом истраживању. Други начин је мерење амплитуде врха у односу на претходни врх супротног поларитета, тзв. релативна амплитуда. Првим начином мерења добијају се наизглед егзактнији резултати али постоји проблем услед интерпоновања различитих спорих активности (тзв. *slow potential shifts*) који

се дешавају због различитих артефаката током регистрације. Други начин мерења неоптерећен је оваквим утицајима, али се добијена вредност не може приписати само једном таласу односно његовом врху. Овај други начин (релативна амплитуда) доминантан је у испитивању егзогених ЕП а изван, мада мањи, број аутора га примењује и у испитивању ендогених ЕП. Разлике регистрованих вредности амплитуда у више студија су веће него што је случај са латенцама тако да између најниже и највише средње вредности неке амплитуде разлике износе и до 100% а понекад и више.

Код 13% испитаника контролне групе забележена је појава П3а таласа, што је у складу са другим истраживањима. Polich у својим радовима из 2007 и 2009 године наводи да је учесталост појаве П3а таласа, код здравих испитаника, 10-15 %. Многи аутори потврдили су постојање П3а потенцијала и утврдили да се изазивају ретким стимулусима, који су неочекивани унутар контекста задатка, апредуслов је да за њих не постоји раније формиран меморијски образац (Friedman и сар., 1993). Новији налази указују да ће прво представљање сваког циљног стимулуса изазвати прво П3а потенцијал, а наредна понављања истог стимулуса помериће дистрибуцију ка паријеталним регијама (Fabiani и Friedman, 1995). Међусобни однос П3а и П300 потенцијала није у потпуности објашњен, а био је у центру пажње многобројних теоријски дебата (видети Polich, 2007).

Испитујући утицај пола на вредности П300 параметара уочени су контраверзни ставови у различитим публикованим студијама. Неки аутори налазе да постоје разлике а други не уочавају значајне разлике у вредностима латенци и амплитуда између мушкараца и жена које би биле узроковане само разликама у полу испитаника. Taylor и сар, 1990 налазе дуж латенце П300 код мушкараца него код жена које ови аутори доводе у везу са разликама у когнитивним способностима, базираним на различитим биолошким механизмима. С друге стране, Gölgeli и сар, 1999, налазе веће амплитуде П300 код мушкараца, док разлика у латенцама П300 није било. Резултати наше студије говоре у прилог тезе да нису уочене неке значајне разлике узроковане само разликама у полу испитаника. Наиме, постојале су одређене разлике у вредностима латенци П300 између полова, али је примећено да су се подгрупе разликовале и по годинама старости и по ММС скору. Да бисмо детаљније одредили утицај пола на компоненту П300 користили смо анализу варијансе са предходном анализом коваријансе (старосна доб и ММС скор као коваријанте), да би израчунали и одстранили ефекат старосне доби и когнитивног статуса. Овакви резултати упућују на закључак да већина разлика у средњим вредностима П3 латенци између мушкараца и жена је последица разлика у старосној доби и когнитивном статусу између ове две подгрупе испитаника.

На основу свега изнетог, а након поређења са резултатима других студија може се закључити да контролна група добро репрезентује здраву популацију преко 45 година живота, и не разликује се од групе са ИМУ ни по једном тестираном фактору (старост, пол, ниво едукације). П300 одговор било је могуће регистровати код скоро 97% испитиваних особа и у томе није било значајније разлике између здравих испитаника и болесника. Слични су налази других студија реферисаних у литератури, што указује да је П300 снажан неурофизиолошки тест који се може широко примењивати како у експерименталном тако и у рутинском клиничком раду.

## 6.2. Неурофизиолошка евалуација когнитивних функција након ИМУ применом ПЗ компоненте КЕП

У овом испитивању код пацијената са инzulтом регистровано је статистички значајно продужење латенција над сва три посматрана ареала мозга и смањење амплитуда ПЗ потенцијала над Pz ареалом у односу на контролну групу. На поновљеном снимању, три месеца од ИМУ латенце П300 показују знаке опоравка, како скраћењем латенци тако и смањењем броја патолошких вредности. С друге стране, у посматраном периоду, амплитуде П300 нису показале могућности опоравка. Резултати више студија објављених током последње деценије су у складу са нашим, мада постоје објављени радови који се не слажу са резултатима овог истраживања. Једна од таквих је студија Frisch-а и сарадника (2003) у којој регистровани П300 когнитивни евоцирани потенцијали у контролној групи и код 16 испитаника са ИМУ не показују разлике. Као замерка овом испитивању може се ставити чињеница да није наведен временски период након можданог удара у ком су рађена испитивања. Ова примедба би се заиста могла приписати и већем броју студија у којима су П300 потенцијали анализирани код испитаника са оштећењем различитих можданих структура, те је могуће да контраверзе око њихове улоге произилазе и одатле. На пример у студији Hemmingsen-а и сарадника (1986), упркос почетним променама латенције П300 потенцијала, код пацијената са сигнификантном стенозом каротидне артерије три месеца након операције долази до опоравка когнитивних функција. Васкуларни когнитивни поремећај након солитарног супратенторијалног лакунарног инфаркта (Van Zaandvort и сар., 2001; Van Zandvort и сар., 2005) испитивани су након акутне фазе инzulта, односно након 1-4 месеца. Док постоје неусаглашености око временског периода у ком би требало спровести тестирање П300 потенцијала након акутног оштећења можданих структура, сасвим је јасно да је најобјективније поновљено мерење од којих је прво обавезно у акутној фази, као што је у овом истраживању. Нажалост, према нашим сазнањима, нема пуно објављених студија које су применом ПЗ компоненте пратили когнитивни статус након ИМУ, са којима би се ова студија могла упоредити.

До сада је публиковано неколико студија које се баве карактеристикама П300 код болесника након ИМУ, а често дају контраверзне резултате. Trinka и сар, 2000 налази продужење ПЗ латенције код једностраног таламичког инфаркта (Trinka, 2000), инфаркта можданог стабла или у хемисферама (Kogrelainen, 2000), као и у случајевима вишеструких ИМУ (Tachibana, 1991) или васкуларне деменције (Дабић Јефтић, 1993). За разлику од њих Gumtow не налази продужене латенце П300 код болесника након ИМУ, док Ladumer, 1990 и Yamagata, 2004 имају значајно дуже латенце ПЗ таласа након ИМУ само код оних који су развили когнитивно оштећење или деменцију. Једна, недавно објављена, проспективна студија са којом би се директно наша могла упоредити је студија Stahlhut и сарадника која прати промене латенце П2, Н2 И ПЗ компоненте након ИМУ у периоду од две године. Аутори су укључили до сада највећи број пацијената (n=563), најдуже је време праћења, а поређење латенци обављају у односу на пол, факторе ризика, локализацију инzulта. Резултати ове студије у складу су са нашим налазом да латенца П300 након ИМУ показује знаке опоравка. Аутори указују на све предности ПЗ латенце као објективног маркера когнитивног опоравка после можданог удара.



Tachibana показује постојање статистички значајног продужења латенције визелног ПЗ таласа, а Neshige и сар. користећи аудитивну стимулацију долазе до сличних резултата, стим што је проценат патолошких вредности ПЗ латенце нешто нижи и износи 43%. У нашој студији, посматрано на нивоу појединачних субјеката, више од 50% имали су латенце ПЗ врха дуже него што је била дефинисана горња граница интервала нормалности. Највероватнији узроци ових неслагања су разлике у карактеристикама испитиваних болесника као и у методологији регистрације ПЗ потенцијала. Као један пример разлике у методологима може се навести начин стимулације (аудитивни или визуелни), као и притисак на тастер или бројање циљних стимулуса. Притисак на тастер када се препознају циљни стимулуси је метода која генерално даје краће латенце ПЗ врха, а примењена је у овом истраживању. Мада не смемо занемарити ни чињеницу да метода када испитаници стално држе у радној меморији број циљних стимулуса захтева ангажовање више активне пажње и других когнитивних капацитета у односу на ситуацију када се од њих захтева да само реагују на појављивање циљног стимулуса. Lewa и Polich 1993 су показали да је хабитуација ПЗ00 одговора код здравих испитаника практично одсутна код бројања, а да код притиска на тастер може да достигне и статистички значајан ниво. Постоји извесно неслагање у налазима различитих студија у проценту болесника чије су ПЗ дуже од горње границе нормале односно у сензитивности овог параметра у дијагностици когнитивних оштећења. Процент патолошких резултата латенци ПЗ након ИМУ варира од студије до студије, али је непосредно поређење отежано различитим клиничким карактеристикама испитиваних група испитаника, као и чињеницом да сви аутори не наводе детаљније клиничке податке, нити у ком времену од настанка удара је извршена регистрација. Један број аутора, на основу свог налаза релативно ниског процента патолошких вредности латенци ПЗ врха, изражава извесну сумњу у стварну осетљивост овог параметра. Прегледом публикованих резултата ипак се може закључити да постоји извештан тренд ка продужавању ПЗ латенце са развојем деменције након МУ, односно да су регистроване генерално дуже латенце, као и већи проценат патолошких вредности.

Испитивали смо факторском анализом утицај когнитивног статуса и старосне доби на ПЗ00 компоненту код болесника након ИМУ, и налази су нешто другачији него у контролној групи. За разлику од здравих испитаника, где су ММСЕ скор и стаосна доб показали високу статистички значајну повезаност са ПЗ латенцом врха, код болесника је та повезаност мања. Овакав интересантан налаз потврђује претпоставку да док је код здравих испитаника латенца ПЗ непосредно зависна од старосне доби испитаника, дотле је након ИМУ утицај старости на когнитивни статус и ПЗ латенцу мањи (мада и даље присутан) у поређењу са утицајем мождане лезије која је у основи ИМУ. Све ово наводи на закључак да је латенца ПЗ потенцијала робустан и релативно поуздан индикатор когнитивног статуса испитаника. Ова тврдња је додатно ојачана налазом да је код болесника у акутној фази ИМУ постојала и статистички значајна линеарна корелација између ММС скова и латенци ПЗ врха. Резултати Szelies, 1995. су у складу са налазима наше студије и такође налазе постојање статистички значајне негативне корелације између ПЗ латенце и ММС скова. Мада, поједини аутори (Patterson, 1988) код испитаника са васкуларном деменцијом налазе постојање тренда продужења ПЗ латенци са мањим ММС скором, али овај тренд не достиже статистичку значајност.



Сасвим другачију ситуацију смо имали код анализе регистрованих амплитуда ПЗ врха. Иако је средња вредност амплитуде била знатно снижена код болесника након ИМУ, дистрибуција појединачних вредности показивала је велика преклапања настала због релативно велике варијабилности између група, што је онемогућило дефинисање граница нормалности. За разлику од латенци где су ставови углавном усаглашени, а продужење латенци ПЗ врха практично конзистентан налаз већине студија, за амплитуде постоји више опречних резултата. У појединим објављеним студијама амплитуде ПЗ таласа нису снижене, а у другима као што је случај са нашом студијом, јесу. Треба напоменути да и када је реферисана снижена амплитуда, степен статистичке значајности овог налаза обично није био много висок (кретао се између  $p < 0.02$  и  $p < 0.05$ ). У нашој студији постоје снижене амплитуде ПЗ00 код испитаника након ИМУ у односу на контролну групу, али је снижење статистичку значајност достигло само на Pz ареалу мозга. Налаз снижених амплитуда ПЗ врха након ИМУ, у овој студији, није случајан и постоје одређени теоријски разлози који то потврђују. Као што је детаљније изложено у уводном излагању, ПЗ амплитуде су у извесној мери зависне од глобалног нивоа пажње испитаника. С друге стране, поремећај пажње је део клиничке слике васкуларно когнитивног оштећења. Из наведеног произилази да би болесници са когнитивним дисфункцијама након ИМУ требало да имају снижену амплитуду ПЗ врха. Индиректан прилог овом ставу дају све студије које налазе корелацију ПЗ амплитуда и когнитивног оштећења без обзира на етиологију (Gumtow, 1986).

У групи болесника са инзултом долази до поремећаја моторике, па се могу очекивати извесне разлике међу групама због начина регистрације потенцијала (притисак тастера). Међутим, према ранијим студијама, мало је вероватно да би се те разлике битно одразиле на вредности амплитуде и латенце ПЗ00. Код обрасца за регистрацију ПЗ00 КЕП који укључује два задатка, моторно ангажовање при секундарном задатку не утиче на амплитуду (Kramer и сар., 1980). Такође, према скорашњој студији коју су провели Duncan и сарадници (2009), физичке карактеристике стимулуса, али и фактори који утичу на продукцију одговора немају утицаја на амплитуду ПЗ00 потенцијала. Ни неки други описани фактори (вероватноћа јављања, учесталост циљног и претходних секундарних стимулуса, афективни значај) не могу објаснити разлику у амплитудама и латенцама између група у овој студији (Squires и сар., 1975; Squires и сар., 1976; Yeung и Sanfey, 2004). Обрнут однос између вероватноће јављања стимулуса и величине амплитуде указује да се ПЗ00 талас јавља тек након завршене процене и категоризације стимулуса. Стимулуси које је теже класификовати изазивају дуже латенције-што је комплекснији задатак, латенција ће бити дужа, а код здравих испитаника у распону од 250-1000 мс. Док фактори који утичу на класификацију стимулуса утичу и на латенцију, селекција, али и извршавање одговора не утичу на њу, као ни поремећај моторике код болесника у овој студији (Duncan-Johnson, 1981; Duncan-Johnson и Donchin, 1982).

Постојање ПЗa талас регистровано је код значајно већег процента болесника у односу на контролну групу. Сем тога у односу на контролну групу средња ПЗa латенца је била значајно продужена. Овакав налаз вероватно настаје услед немогућности да се формира и одржи одређен меморијски образац. Због тога се код особа са можданим ударом ови потенцијали јављају чак и код поновљених циљних стимулуса, што може имати и изван клинички значај. Међутим испитаници са и без ПЗa таласа нису се разликовали по ММС скору нити по старосној доби. Испитивањем њиховог међусобног односа закључак је да је ова латенца

значајно повезана по типу негативне линеарне корелације са ММС скором. Ове разлике би требало анализирати водећи рачуна и о промени вредности других компоненти когнитивних потенцијала пре свега Н2 таласа, које нису биле предмет овог истраживања. Претпоставка је да би раније јављање Н2 таласа код ИМУ, заједно са каснијом појавом ПЗ врха, омогућавало јаснији приказ W конфигурације П300 компоненте и делимично објаснило налаз чешће појаве овог таласа код болесника у односу на контролну групу. Недостатак публикованих студија које проучавају карактеристике П3а врха код ИМУ, онемогућава нас да адекватно анализирамо ове резултате и њихову могућу дијагностичку вредност. Али у сваком случају несумњиво је да латенца П3а врха одражава неке квалитете когнитивног функционисања и да је у том контексту вредна даљег проучавања.

Према садашњим сазнањима, много различитих кортикалних и супкортикалним структура, укључујући и лимбички систем, доприноси генерисању П300 потенцијала. Зато што постоји мноштво генератора који се преклапају у истом тренутку, потенцијали као што је П300

не представљају изоловане појаве код људи, већ активност сложених неуронских мрежа одговорних за детекцију и дискриминацију нових садржаја. Стога, разумљиво је да мождане лезије код ИМУ ометају П300 потенцијале продужавајући латенцу и редукујући њихову амплитуду. Један од приступа је разматрање улоге кортикалних и субкортикалних структура у когнитивним процесима и довођење тих функција у везу са когнитивним евоцираним потенцијалима. Неколико битних субкортикалних структура укључено је у процес упамћивања; пре свега хипокампус, који уз медијални темпорални режањ чини функционалну целину и неопходан је за формирање декларативне меморије, а затим и базална једра која имају улогу у процедуралној меморији. Ludowig и сарадници (2010) означили су хипокампус као један од генератора ендогених потенцијала, сматрајући да је ова регија укључена у препознавање стимулуса, задржавањем сећања за циљни стимулус у ишчекивању наредног, као супстрат епизодне (декларативне) меморије. Подржавајући тезу да је генерисање когнитивних потенцијала заиста резултат активности мултиплих извора, односно мреже кортикалних и субкортикалних структура, потрага за једним изолованим извором није оправдана. Релативни допринос сваког од ових генератора у П300 КЕП-у регистрованом на површини главе још увек није са сигурношћу потврђено. Резултати неких старијих студија занемарују улогу субкортикалних структура у генерисању П300 с обзиром да налазе да лезије таламуса, амигдала и хипокампуса не утичу на П300 потенцијале (Johnson, 1988; Polich и Squire, 1993). Студије новијег датума коришћењем П300 потенцијала могу да разликују пацијенте оболеле од кортикалне и субкортикалне деменције, јер кортикалне деменције бележе дуже латенције П300 потенцијала него субкортикалне (Iragui и сар., 2003.; Yamaguchi, 2003). Ови резултати могу у значајној мери објаснити налазе ове студије. Постојање дужих латенци П300 код акутне фазе инzulта у хемисферама у односу на субкортикалне структуре, могуће да настаје због кортикалне локализације већег броја генератора П300 потенцијала, али и због оштећења структура декларативне меморије. Иако сада постоје бројни докази о учешћу субкортикалних структура у когнитивним процесима, тачан механизам, односно могући удружени механизми, још нису са сигурношћу утврђени. Дефицит може настати као директна последица оштећења, као функционални дисконекциони феномен, али и као последица хипоперфузије. Добра реперфузија надлежеће кортикалне

регије у првим данима након инзулта заиста доводи до бржег опоравка когнитивних показатеља (Hillis и сар., 2002). Оштећење базалних једара и последично фронтостријаталних путева могу довести до нарушавања пажње, што се може одразити и на налазе П300 потенцијала. Полазећи од ове чињенице да је ПЗ потенцијал мерило свесно усмерене пажње (Polich и Kok, 1995) ПЗб когнитивни потенцијали може се искористити и у процени дефицита пажње. Оштећења субкортикалне беле масе хемисфера доводе до дисконекције различитих кортикалних и субкортикалних региона што ремети адекватно обављање когнитивних функција. Постоји позитивна корелација између степена захваћености перивентрикуларне беле масе (процењено МР) и степена глобалног когнитивног оштећења. Налаз продужених ПЗ латенци код наших болесника је вероватно последица ових патолошких збивања, посебно оних који ремете везе између два главна генератора ПЗ таласа, медијалних делова темпоралног режња и темпоропаријеталне асоцијативне зоне коре великог мозга. Ослањајући се на претпоставку да се макар један део П300 генерише у медијалним деловима темпоралног режња великог мозга, односно у области мозга за коју се сматра да је у вези са учењем и памћењем, наши резултати подржавају хипотезу да је П300 одраз процеса који се одвијају током одржавања тзв. радне меморије.

На основу свега изнетог може се закључити да хипокампус као субкортикална структура укључена у процес формирања декларативне меморије има улогу и у генерисању П300 потенцијала, као и темпоропаријетална асоцијативна кора. Овај систем хипокампадна формација-темпоропаријетална асоцијативна кора је систем задужен за “доживљај света” (интеграција, меморисање перцептивних информација, њихово поређење са раније меморисаним подацима, њихова афективна квалификација). Други систем базалне ганглије-префронтална асоцијативна кора задужен за “деловање на свет” (планирање и припремање акција, увежбавање, доношење одлука) део је функционалног интегритета когнитивних функција али не мора се обавезно одразити и на промену ПЗ компоненте.

Закључно, може се рећи да неурофизиолошка евалуација когнитивних функција помоћу методе когнитивно евоцираних потенцијала, пре свега П300, се не може користити као замена за неку дијагностичку методу с обзиром да промене П300 код когнитивних дисфункција нису специфичне нити много сензитивне. Ипак они се могу користити као допунска помоћна дијагностичка метода код оштећених когнитивних функција како код клинички неманифестних тако и код клинички јасних неуролошких и психијатријских оболења (Segalowitz, 2001). Иако још нису усаглашени ставови око оптималног коришћења П300 потенцијала, ова метода представља неинвазивну, јефтину и релативно поуздану методу за дијагностику и праћење напредовања васкуларно когнитивног оштећења.

### **6.3. П300 и други неурофизиолошки параметри**

Испитивали смо однос вредности П300 компоненте и других показатеља функционалног интегритета ЦНС. Досадашња испитивања која су се бавила везом КЕП параметара и реакционог времена потврђују блиске вредности латенце П300 и реакционог времена. Са порастом тежине задатка долази до продужавања реакционог времена, а такође и до равномерног продужавања латенце П300. Латенција може бити коришћена да одвоји две компоненте реакционог времена-једну, која је везана за евалуацију стимулуса (односно саму латенцију) и другу, која је повезана са продукцијом одговора (Duncan-Johnson и Kopell, 1981;

Nandrino и Massioui, 1995) Verleger, 1997). У овој студији забележено је значајно продужење реакционог времена и латенци код пацијената са инзултом. Према студијама које су спровели McCarthy и Donchin (1978) и Donchin са сарадницима (1986), продужено реакционо време код пацијената са нормалном латенцијом одражава највероватније тешкоћу у моторном излазном току услед лезије структура које учествују у његовом формирању, док нормална латенција одражава извршење процене стимулуса или процеса одлучивања. Овакви налази могу само делимично објаснити значајне разлике у реакционом времену и вредностима латенци и амплитуда ПЗ добијене у овој студији, који наглашавају продужено време категоризације стимулуса али и тежи моторни излаз као резултат мождане лезије. Процес класификације стимулуса на основу дискриминације једног догађаја од другог када долази до освежавања (прилагођавања) менталног модела структуре и стимулуса актуелном стању, требао би бити независан од процеса селекције одговора. Према том схватању латенца ПЗ00 која одражава брзину класификације стимулуса није директно и обавезно повезана за бихевиоралне показатеље као што је реакционо време. Међутим, с обзиром да се њихови међусобни односи скоро уопште не мењају, односно постоји кореација између ова два параметра у акутној фази и три месеца након ИМУ, то показује да се главна активност око дискриминације стимулуса одвија пре ПЗ00 таласа. Усложњавање одговора који се очекује на циљни стимулус продужава реакционо време, такође доводи до продужавања латенце ПЗ00 таласа, али се латенце ранијих компоненти битније не мењају што потврђује закључак да се процес евалуације стимулуса завршава пре ПЗ00 таласа, а да се у временском периоду који одговара овом таласу одвијају процеси везани за избор одговора.

Такође је проучавана корелација између резултата добијених на неуропсихолошким тестовима и вредности латенце и амплитуде ПЗ00 компоненте. Добијени резултати углавном говоре о постојању значајне корелације између лоших резултата на скалама глобалних когнитивних способности и продужења латенце ПЗ00 (MMSE и Wechsler-ova скала). С друге стране амплитуда ПЗ00 КЕП одговора не показује значајну корелацију са наведеним глобалним неуропсихолошким показатељима. Овакви налази су у складу са резултатима других аутора, Neshige, 1988 налази постојање статистички високо значајне негативне корелације ( $p < 0.001$ ) између ПЗ латенце и коефицијента интелигенције на Векслеровој скали, док Szelies, 1995 на узорку од 45 болесника налази статистички значајну негативну корелацију ( $p = 0.028$ ) између ПЗ латенце и ММС скорa. Наша студија је потврдила да испитаници са патолошким вредностима ПЗ00 показују оштећење процесирања информација, просте и подељене пажње, промене менталног сета, радне меморије, као и поремећаје концептуалног праћења (ТМТА и Б). Тестови који испитују функције краткорочног памћења и активне пажње такође показују значајну корелацију са латенцама ПЗ00. Извесна корелација, мада више у форми тренда који не достиже увек статистичку значајност, детектује се и са тестовима апстрактног мишљења. Ови налази су у складу са литературним подацима (Fjell, 2001; Faruque, 2006; Gupta, 2013; Nehra, 2012; Braverman, 2013) и углавном се слажу у налазу да је повезаност израженија ако се тестови примењују уз временско ограничење, односно када се акценат стави на брзину њиховог обављања.

## 6.4. Значај локализације лезије

Предпоставља се да је настанак когнитивног оштећења у акутној фази исхемичког možданог удара значајно условљено локализацијом možданих лезија, динамиком настанка лезија и церебралном резервом (Павловић, 2002).

Неколико студија је известило да је број и положај церебралног инфаркта у корелацији са степеном когнитивног оштећења (Van Straaten, 2004 ) потврђује тезу да вишеструки možдани удари проузрокују велики пад когнитивних функција у односу на појединачне лезије. С обзиром да се број лезија доводи у везу са нивоом когнитивног оштећења, такође то се повезује са кумулативним оштећењем мозга изазвано вишеструким лезијама и поремећајем у фронтално супкортикалним везама. Неке студије показују да лезије леве церебралне хемисфере и фронталног режња играју важну улогу у настанку когнитивног оштећења (Erkinjuntti, 2000). Ови аутори код болесника са когнитивним оштећењима налазе већи број лезија у левој хемисфери и фронталном режњу у односу на болеснике без когнитивног оштећења. Резултати студије Jiang и сарадника 2013. су у супротности са овим запажањима и не налазе да левостране лезије чешће доводе до оштећења когнитивних функција. Међутим, ова неслагања могу бити у вези са мањим бројем случајева укључених у студију.

У нашем истраживању као значајни парцијални предиктори когнитивног пада након ИМУ издвојиле су се мешовите (кортико-супкортикалне) лезије, при чему је боље когнитивно постигнуће повезано са мањим степеном мешовитих лезија. Овакав резултат није изненађујући јер је за очекивати когнитивни пад услед кумулативног ефекта већег броја лезија лоцираних и у кортикалним и супкортикалним структурама. Одређени број ових лезија је највероватније наступио и пре актуелне исхемијске лезије, али се није испољио на клинички значајном нивоу. Оштећења супкортикалних структура, нарочито оштећење медијалних једара таламуса, има велики значај у појави поремећаја краткорочног памћења (Павловић, 1996), док оштећења кортикалних структура, односно фронталних и темпоралних режњева, примарно хипокампуса, могу довести до појаве антероградне, односно ретроградне амнезије.

Још један значајни парцијални предиктори когнитивног пада након ИМУ издвојила се глобална možдана атрофија, при чему је боље когнитивно постигнуће било повезано са мањом глобалном možданом атрофијом. То указује на вероватну преморбидну предиспонираност дате групе пацијента за пад когнитивног постигнућа, чији ефекат је дошао до изражаја кумулативним дејством АИМУ и глобалне možдане атрофије, где је АИМУ вероватно послужио као својеврсни "окидач" већ постојеће неуродегенеративне патологије. Као део природног процеса старења, глобална možдана атрофија често долази до изражаја и међу особама које нису боловале од цереброваскуларних обољења, утичући на пад опште когнитивне ефикасности. Уколико је глобална možдана атрофија додатно подстакнута и васкуларним променама као што је АИМУ, њен утицај који је вероватно и раније био присутан, али минималан, почиње сада да долази до изражаја. Треба подсетити да су у истраживање укључени испитаници који пре АИМУ нису имали историјат било каквих когнитивних сметњи, без обзира на вероватно постојање глобалне možдане атрофије, тако да је на тај начин значајно смањена могућност да у узорку буду присутни испитаници чије је



когнитивно постигнуће пре АИМУ било значајније нарушено.

Многе студије потврдиле су значај глобалне мождане атрофије у фази АИМУ и након њега на пад когнитивног постигнућа. Сматра се да је глобална церебрална атрофија повезана са већим ризиком за настанак деменције након можданог удара (Desmond и сар., 2000; Linden и сар., 2004). Запажено је да је атрофија медијалних делова темпоралних режњева веома учестала код пацијената са можданим ударом који су већ развили деменцију, али може бити присутна и код пацијената са можданим ударом без деменције (Henon и сар., 1998). Ови последњи имали су знатно лошије постигнуће у домену учења, призивања вербалног материјала, визуелне репродукције, слагања коцки и менталне брзине (Jokinen и сар., 2004). Овакав налаз повезује се са годинама живота, созиром да се радило о старијим испитаницима и атрофија темпоралних режњева доводи се у везу са лошијим мнестичким постигнућем и визуелно-спацијалним функцијама, док су вербалне и егзекутивне способности очуване (Pasquier и Leys, 1997).

У последње време често се наводе промена беле масе као независан предиктор деменције након можданог удара (Tang и сар., 2004), али пре доношења дефинитивног закључка свакако треба узети у обзир и низ других фактора као што је церебрална атрофија, лакунарни инфаркти, лакунарни инфаркти и поновљени мождани удари, који су чешћи код пацијената са можданим ударом и променама беле масе него код изолованог можданог удара (Pasquier и Leys, 1997). Мока и сарадника (2005) наводе као предикторе когнитивног пада лакунарне инфаркте, атрофију левог фронталног режња и присуство инфаркта у таламусу.

У нашем истраживању, након испитивања више неуропсихолошких функција, налазимо да су егзекутивне функције значајно повезане са скупом предикторских варијабли које се односе на локализацију лезије. Може се претпоставити да је постигнуће у егзекутивним функцијама можда највише условљено самом локализацијом лезије, па стога представља водеће обележје васкуларног когнитивног оштећења након ИМУ. Група са патолошким П300 вредностима имала је дужа реакциона времена за ТМТА и Б форму у односу на групу без патолошких П300 вредности, што говори у прилог тежег поремећаја пажње и концептуалног праћења. Ови налази доводе се у везу и са постојањем исхемијских лезија у подручју малих крвних судова, а добијени резултати се могу објаснити прекидом кортико-субкортикалне мреже путева одговорне за поремећај пажње. Добијени резултати у значајној мери одговарају резултатима добијеним у ранијим истраживањима, где се оштећење егзекутивних функција наводи као основно обележје васкуларног когнитивног оштећења (Galluzi и сар., 2005; Garrett и сар., 2004; Saschdev и сар., Wen и Zagami, 2004). С друге стране, Leskela, налази тежи поремећај брзине менталног процесирања код болесника након ЦВИ са већом заступљеношћу фронталних лезија што је у супротности са резултатима нашег истраживања.



## 6.5. Фактори ризика

С обзиром да когнитивне дисфункције након можданог удара имају негативан утицај на опоравак и квалитет живота важно је препознати оне пацијенте који су у највећем ризику да развију васкуларно когнитивно оштећење. Због тога идентификација потенцијалних фактора ризика за појаву и погоршање когнитивних оштећења може бити од помоћи у постављању ране дијагнозе и идентификацији превентивних мера за заустављање когнитивног пада. У досадашњим истраживањима веома велика важност дата је значају локализације и величине церебралне лезије у настанку когнитивних оштећења након можданог удара, као специфичног клиничког ентитета повезаног са фокалним оштећењем неуротрансмитерских путева. Мали број истраживања бавио се другим факторима ризика као што су конституционални, други клинички фактори, ризико-фактори средине, при чему су резултати истраживања доста неусаглашени. То наводи на закључак да је ово питање и даље неразјашњено и да захтева даља истраживања и разумевање релативног значаја ризико фактора за развој васкуларног когнитивног оштећења. Један од циљева нашег истраживања био је да се испитају сви потенцијални предиктори когнитивног оштећења након можданог удара, тј. сви социо-демографски и клинички фактори који би могли да имају утицај на развој васкуларног когнитивног оштећења код пацијената који су преживели цереброваскуларни инзулт.

### 6.5.1. Пол

У бројним студијама, испитивана је повезаност пола са когнитивним оштећењима и нађена је сигнификантно већа учесталост когнитивних дисфункција код жена у поређењу са мушкарцима. Међутим, постоји и велики број других студија које нису ово потврдиле.

Reeves и сарадници у студији из 2008 налазе већи когнитивни пад код жена и то доводе у везу са већом инциденцом депресије код жена као и присуством већег когнитивног пада пре можданог удара. Тако, у Ирској студији из 2004. год., којом је обухваћено 50 консекутивних пацијената примљених на рехабилитациони третман 3-12 месеци након првог ЦВИ, утврђено је да је најбољи предиктор депресије био женски пол (Cassidy, 2004). Такође, недавна мета-анализа је (укључене 24 студије) утврдила да је женски пол био повезан са повећањем шанси од деменције након можданог удара (Pendlebury, 2009). Ова повезаност конзистентна је са налазима других аутора који указују на повећан ризик за когнитивне дисфункције и лошији функционални опоравак након МУ код жена (Roquer, 2003, Arboix, 2001). Поред тога, женски пол се повезује са већим степеном атеросклерозе (Iglseider, 2005) или са бројем лезија у белој маси (De Leeuw, 2001).

Међутим, не може се занемарити ни налаз Levine, 2013 који не налази сигнификантну разлику између мушкараца и жена у односу на развој васкуларног когнитивног оштећења и после корекције због утицаја које могу имати старост, образовање, присуство депресије. Овакве резултате потврђују и други истраживачи (Ruitenberg и сар., 2001; Andersen, 1999). Поједине студије чак налазе већу стопу инциденце код мушкараца (Kokmen, 1996).

Наши налази, ипак указују да жене након можданог удара имају већу вероватноћу да развију когнитивне дисфункције него мушкарци. Жене су имале дуже П300 латенце од

мушкараца у акутној фази ИМУ, али је само на фронталном региону мозга та разлика била значајна. Такође жене су имале више патолошких вредности П300 након ИМУ, мада та разлика није била статистички значајна. Логично је предпоставити и да су те разлике резултат утицаја старосне доби или депресивности. Жене су показале лошије скорове депресивности у односу на мушкарце и та разлика је статистички сигнификантна ( $p < 0.01$ ), како у акутној фази можданог удара тако и три месеца након ИМУ. Просечне године пацијенткиња које су имали патолошке П300 је  $56.1 \pm 6.6$ , док мушкарци просечно имају  $55.1 \pm 7.5$  година, што представља несигнификантну разлику ( $p = 0.445$ ). И након елиминисања утицаја старосне доби, образовања и присуства депресије налазили смо сигнификантну разлику између мушкараца и жена у односу на развој васкуларног когнитивног оштећења. Могуће је да разлике у учесталости јављања когнитивних дисфункција међу половима нису нађене у свим истраживањима првенствено због постојања и многих других фактора ризика који могу маскирати полно зависне разлике у преваленцији когнитивних оштећења након можданог удара. Уједно, треба напоменути да на полне разлике може утицати и време протекло од ИМУ када се процењује когнитивни статус. Такође неки од критеријума укључења у ову студију су подразумевали да су пацијенти са првим ИМУ, без афазије, MMSE већи од 15 што је условило да се искључе пацијенти са тешким можданим ударом.

### **6.5.2. Старосна доб**

До сада је познато да године старости испитаника у значајној мери утичу на когнитивни статус. Иако постоје извесна неслагања у интерпретацији резултата код различитих аутора, већина се слаже када је у питању утицај година старости на когнитивне функције. Једна од највећих италијанска студија укључила је 3,425 испитаника између 65-84 година показује да се преваленца когнитивних оштећења повећавала са годинама (Di Carlo, 2000).

Старост има посебно место међу факторима који имају утицаја на промене когнитивних способности. Наиме, мозак током година трпи значајне и морфолошке и функционалне промене, које се неминовно одражавају у његовој електричној активности. Важна карактеристика старења је успоравање функција на практично свим нивоима нервног система. Успоравање је посебно изражено када се стимулуси презентују великом учесталости. Успоравање у периферном нервном систему свакако доприноси успорености у понашању старијих особа, ипак се сматра да промене у ЦНС-у имају главну улогу. Потврду овом ставу дају и студије реакционог времена које показују да усложњавањем задатка долази до много већег продужавања реакционог времена код старијих особа него код младих. Треба поменути неке елементе неуробиолошког супстрата који леже у основи ових промена у менталном функционисању. Редукција броја синапси и губитак хоризонталних дендрита у кори великог мозга, што резултира губитком комплексних функција програмирања као и поремећајем интер- и интра-кортикалне комуникације. Запажено је и прогресивно смањење масе целог мозга делом због смањења волумена неурона, делом због њиховог одумирања, посебно значајне промене су у перивентрикуларним субкортикалним зонама, као и у асоцијативним зонама коре великог мозга. Са старењем долази и до снижавања неуротрансмитерских функција услед пропадања ћелија у једрима можданог стабла која су одговорна за синтезу неуротрансмитера (нпр. nucleus basalis за ацетил-холин, locus coeruleus за катехоламин итд.). Поремећај неуротрансмитерске активности доводи до даље

дегенерације неурона, као и до промене менталног функционисања уопште. Детаљном анализом студија које се баве утицајем старосне доби на когнитивне функције запажено је да старије особе постижу лошије резултате на тестовима краткорочног памћења у којима се користи методологија раздвајања пажње чиме се отежава увежбавање и процесирање упамћених информација. Студије се углавном слажу да старије особе имају лошије резултате на тестовима когнитивних функција који захтевају способност брзог пребацивања пажње и перцептивних функција са једног задатка на други као и брзо доношење одлука о новим ситуацијама, што говори у прилог снижавања адаптивних способности ЦНС са старењем. Мождана активност потребна за освежавање радне меморије је спорија код старијих као и брзина класификације стимулуса на основу дискриминације једног догађаја од другог (Polich, 1985; Fjell, 2001). Потврду дају студије којима је показано да је брзина промене садржаја менталног модела, односно меморијске репрезентације структуре стимулуса, што и изазива јављање P300 таласа, већа код млађих испитаника (Pfefferbaum, 1984). Томе у прилог говоре и резултати наше студије. Ове адаптивне способности ЦНС-а које се снижавају са годинама често се називају и “флуидном” интелигенцијом, за разлику од “кристализоване” интелигенције под којом се подразумевају научене вештине и знања, способност сналажења у познатим ситуацијама као и вербалне функције. За разлику од флуидне интелигенције, кристализована интелигенција са старењем не показује битније промене.

У нашој студији резултати у потпуности корелирају са изнетим претпоставкама и код здравих испитаника постоје продужење латенце P300 за више од 2 ms са сваком годином живота, а такође и статистички значајна корелација између старосне и P3 латенце. Мада, код пацијената са ИМУ иако постоји утицај старосне доби на P3 латенцу, он је нешто мање изражен у односу на утицај мождане лезије. С друге стране евидентно је да су болесници са патолошким вредностима P300 латенци били старији у односу на групу без патолошких вредности, а уједно су показали и мању могућност опоравка након три месеца. Томе у прилог говори и постојање корелације година живота испитаника са латенцом P3 врха као и са MMS скором.

Ослањајући се на чињеницу да млађи испитаници имају ниже вредности P300 латенце и остварују боље резултате на неуропсихолошким тестовима у поређењу са старијим испитаницима, може се закључити да старија животна доб представља својеврсни фактор ризика, чији кумулативни ефекат на когнитивно постигнуће може нарочито доћи до изражаја у комбинацији са присуством васкуларних фактора ризика, јачином можданог удара и функционалном онеспособљеношћу.

### ***6.5.3. Ниво едукације***

Низак ниво едукације и низак социо-економски статус сматрају се факторима ризика за развој васкуларно когнитивних поремећаја. Могуће је да особе са нижим едукативним нивоом, имају на располагању мање когнитивних потенцијала у суочавању са стресним околностима, као што је АИМУ, услед чега су подложнији већем когнитивном паду и развоју депресивних обележја. Не треба занемарити ни да особе са ниским едукативним нивоом, а често и са ниским социоекономским положајем и лошијом материјалним могућностима, чини ову групу испитаника подложнијом за већи когнитивни и афективни пад, у поређењу са испитаницима чији виши едукативни статус пружа веће социоекономске могућности, а

самим тим и боље могућности суочавања са последицама можданог удара.

У релативно малом броју студија ниво едукације је разматран као потенцијални ризико-фактор за настанак когнитивних оштећења. У студији из 2009, која би се могла упоредити са нашом, пацијенти су тестирани са П300 потенцијалима и неуропсихолошком батеријом тестова, у акутној фази и три месеца након ИМУ (Khedr, 2009). Аутори налазе да је настанак деменције након ИМУ био удружен са нижим нивоом едукације.

У нашем истраживању међу болесницима без когнитивних оштећења највише њих је имало средњу школску спрему (40%), са основном је било 43.3% пацијената, а са високом или вишом 16.7%. У групи болесника са патолошким вредностима П300 латенци највише болесника је имало основну школу (50.7%), затим средњу (33.7%) док је са високом или вишом било најмање пацијената (9.7%). Уочена разлика у нивоу образовања међу групама ипак није статистички значајна ( $p = 0.16$ ).

Евидентно је да су различите студије нашле различиту повезаност когнитивних поремећаја након ИМУ са полом, годинама и едукацијом. Ово може бити условљено социјалним, културолошким и регионалним разликама, због чега је ова неусаглашеност резултата донекле и очекивана. Индивидуалне разлике у односу на животна очекивања интензивирају се уколико се ради о различитим животним срединама, различитој култури, религији, обичајима и образовању. Сви ови фактори, поред фактора детерминисаних самим можданим ударом, утичу на когнитивни статус особе која је преживела мождани удар, стварајући погодне или мање погодне услове за развој деменције.

#### ***6.5.4. Неме инфаркти***

Значај немих можданих удара на настанак когнитивних и афективних поремећаја предмет је истраживања многих студија. Schmidt и сар.2004. испитивали су преваленцу немих можданих удара (регистрованих МРИ методом) и њихове последице на когнитивно и емоционално функционисање код 267 пацијената старијих од 65 година. Неме инфаркти, за које је нађено да су удружени са хипертензијом, операцијама на срцу и повишеним С-реактивним протеином, били су присутни код 12.7 % испитаника, а преваленца је била у значајном порасту са повећањем година старости (Schmidt, 2004). Такође је установљено да су болесници са немим МУ имали већа когнитивна оштећења и више депресивних симптома него особе без њих (Zhao, 2012 Schmidt, 2004). Поједине студије неме инфаркте налазе код више од 50% старијих особа са примарном депресијом (Fujiwara, 1993). Поредити групу болесника са немим МУ и групу без њих на МРИ (Yamashita, 2002) посебно истиче смањену менталну брзину, брзину процесирања информација у групи болесника са немим МУ. Они показују да свеобухватна оштећења когнитивног функционисања, а посебно код озбиљног смањења брзине процесирања информација, остају после опоравка од депресије код пацијената са немим МУ. Овакви налази могли би да сугеришу да когнитивне и афективне дисфункције нису резултат само актуелног, клинички евидентног, можданог удара и ограничења која настају због неуролошког дефицита, већ би и неме мождани удари могли бити у директној вези са њиховим настанком. С друге стране (Nys, 2004) и сарадници у свом истраживању из 2004., не налазе повезаност депресивних симптома и немих инфаркта у раној фази након МУ, док низ других студија није ни узео у разматрање неме инфаркте као

потенцијалне факторе ризика за развој когнитивних и афективних поремећаја након ИМУ. Свакако да су за дефинитивну потврду или одбацивање наведене хипотезе неходна даља истраживања.

Код великог броја пацијената у нашој студији регистровани су неми инфаркти: код 54% когнитивно оштећених и 61% когнитивно очуваних. Иако ова разлика није била сигнификантна у статистичком смислу ( $p > 0.05$ ), мањи проценат немих МУ у код болесника са когнитивним оштећењима делује изненађујући налаз. Међутим, чињеница је да су когнитивно очувани пацијенти значајно чешће имали урађен МРИ преглед мозга, који је омогућио и налаз већег броја немих инфаркта, у односу на КТ преглед мозга. Познато да се на МР мозга чешће виде лакунарне исхемијске лезије, посебно лезије у можданом стаблу и темпоралним режњевима. Можемо закључити да ови резултати вероватно нису одраз реалних разлика у групама, већ последица разлике у примењеним дијагностичким методама, па на основу резултата нашег истраживања, није могуће расуђивати о значају немих инфаркта у настанку раних когнитивних дисфункција. Оно што је свакако евидентно је много већи проценат немих МУ него у наведеним студијама у којима су испитаници регрутовани из опште популације старије од 65 година. Ова разлика је и очекивана, с обзиром да су наши испитаници у великом проценту имали факторе ризика за ЦВБ, присутним дуго времена уназад, који су у периоду пре клинички евидентираног можданог удара узроковали неме инфаркте.

### ***6.5.5. Фактори ризика за цереброваскуларне болести***

Многе студије су показале да васкуларно когнитивно оштећење је повезано са факторима ризика за цереброваскуларне болести, карактеристикама можданог удара, као и карактеристика самог пацијента. У литератури се често анализирају различити (добро документовани или потенцијални) фактори ризика за цереброваскуларне болести као што су: артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, хиперлиппротеинемича, кардиолошки поремећаји, гојазност, пушење цигарета и злоупотреба алкохола. Међутим, и поред оваквих сазнања, досадашња истраживања врло ретко су разматрала повезаност ових фактора на развој когнитивног оштећења након ИМУ. Ипак, без обзира на опречне и оскудне резултате досадашњих истраживања, јасно је да су мождани удар, ризико-фактори за цереброваскуларне болести и васкуларно когнитивна оштећења међусобно уско повезани. Тренутно, верује се да дијабетес, хипертензија, болести срца, и други поремећаји доприносе појави когнитивних оштећења. У поређењу са другим факторима, поједине студије дијабетес блиско повезују са васкуларним когнитивним оштећењем (Desmond, 2000) јер изазива атеросклерозе крвних судова мозга, поремећај микроциркулације, и болест малих крвних судова. Коначно, доводи до дегенерације неурона и оштећење когнитивне функције.

У нашем истраживању регистрована је висока заступљеност свих фактора ризика у групи болесника, што је и очекивано, с обзиром да су то пацијенти са клинички евидентним можданим ударом, који је нјч. и настао као резултат дуготрајно присутних и недовољно или неадекватно третираних фактора ризика. Неки од ових фактора, као што су хипертензија, дијабетес и кардиолошки поремећаји, били су присутни у већем проценту код испитаника са когнитивним дисфункцијама. Најчешћи фактор ризика у обе групе болесника била је хипертензија, која је регистрована преко 70% код болесника са когнитивним оштећењима,



док је код болесника без когнитивних сметњи тај проценат био од 30 до 50% у зависности од тога у ком ареалу мозга су регистроване патолошке латенце ПЗ компоненте.

Добијени резултати у великој мери потврђују досадашње претпоставке и налазе ранијих истраживања о огромном значају вредности артеријске хипертензије за настанак АИМУ, а самим тим и о посредном утицају на когнитивни статус након АИМУ. Као што нам је познато, артеријска хипертензија се издваја као фактор ризика за настанак исхемичког можданог удара код особа оба пола, при чему ризик од можданог удара расте пропорционално са порастом крвног притиска (Sacco и сар., 1995). Поред тога она је веома значајна и као независан фактор ризика за настанак ВаД (Leye и Pasquier, 1999). Сматра се да кључну улогу има дужина трајања хипертензије која ако је дуготрајна доводи до промена на ситним крвним судовима можданих структура, најчешће у перивентрикуларним и стриато-фронталним круговима, укључујући исхемијска оштећења дорзолатералног префронталног кортекса (Dieguez и сар., 2004). Ове исхемијске лезије (на МРИ ”хиперинтензитети беле масе”) доводе до прекида суптилних префронтално-супкортикалних веза утичући на промене у когнитивном и афективном статусу. Предходна сазнања могу да објасне наше налазе повезаности виших вредности артеријске хипертензије и лошијег постигнућа у тестовима који су одраз неуропсихолошких функција чија је церебрална локализација уско повезана са радом префронтално-супкортикалних структура. Следствено томе показују и лошији одговор на третман, већи когнитивни пад, као и прогресију у теже форме депресије.

У нашој студији, учесталост шећерне болести је свакако већа у болесника са васкуларним когнитивним оштећењима у односу на болеснике без когнитивног оштећења после ИМУ и контролну групу што указује да дијабетес може бити уско повезан са оштећењем когнитивних функција. Дијабетес мелитус је у групи без когнитивних оштећења био присутан код 26.7%, а у групи са когнитивним сметњама код 36.7%, али разлика статистички није значајна ( $p = 0.58$ ). Дијабетес се често наводи у литератури као значајан фактор у настанку АИМУ, а поједини аутори га издвајају и као један од главних фактора за настајање ВаД (Boston и сар., 1999). И тип 1 и тип 2 дијабетис мелитус су повезани са смањеним перформансама на бројним доменима когнитивне функције (Kodl, 2008). Најчешћи когнитивни дефицити су успоравање брзине обраде информација (Brands, 2006; Ryan, 2003) и погоршања психомоторне ефикасности (Weinger, 2008; Brands, 2006). Међутим, примећени су остали дефицити, укључујући извршне функције као и дефиците опште интелигенције (Wessels, 2007; Weinger, 2008). Као што је познато, дијабетес мелитус доводи до оштећења микро и макроциркулације, а присутно је и директно дејство глукозе на крвне судове, те се јављају лакунарни инфаркти (Desmond и сар., 1993). Локализовани углавном у базалним ганглијама, капсули интерној, таламусу, путамену, корони радијати, центруму семиовале и можданом стаблу у значајној мери могу утицати на пад постигнућа у поменутиим когнитивним доменима.

Кардиолошки поремећаји су у већем проценту били заступљени код болесника са когнитивним поремећајима него код болесника без когнитивних оштећења, а разлика није била статистички значајна.

Можемо претпоставити да је у предикцији настанка когнитивних оштећења важнију улогу имају дужина трајања ових фактора ризика, њихова тежина или однос према њиховом



лечењу него само њихово присуство, које је најчешће и извесно код пацијената са можданим ударом. С обзиром на високу учесталост ових фактора ризика посебно у популацији старијих особа не смемо занемарити ни могућност да и међу нашим пацијентима са оштећеним когнитивним функцијама има оних чији је поремећај био присутан и пре ИМУ.

Пушење и злоупотреба алкохолних пића је била евидентно већа код болесника са когнитивним оштећењем али та разлика није достигла статистичку значајност. То је у супротности са налазима аутора који пушење сматрају независним фактором ризика за цереброваскуларне болести и у позитивној је корелацији са оштећењем когнитивних функција (Reitz, 2005).

Испитујући различите домене когнитивног функционисања са укупним скупом варијабли васкуларних фактора ризика није нађена значајна повезаност. С друге стране испитујући појединачне когнитивне домене налазимо повезаност егзекутивних функција, пажње и непосредног упамћивања са парцијалним предиктором артеријска хипертензија. Болесници са мањим вредностима артеријске хипертензије значајно су имали боље постигнуће у наведеним когнитивним доменима. Ови резултати само потврђују значај благовременог препознавања васкуларних фактора ризика и њихове превенције, као вид борбе против настанка ИМУ и когнитивно васкуларног оштећења.

## **6.6. Повезаност когнитивних дисфункција и депресије**

С обзиром да је добро познато да су когнитивна оштећења често удружена са депресијом, поставља се питање њихове међусобне повезаности код пацијената који су преживели мождани удар. Многе студије сугеришу да је васкуларно когнитивно оштећење чешће удружено са депресијом (House, 1990, Spalletta, 2002). Међутим има и оних који сматрају да су ова два поремећаја независна и да пацијенти са когнитивним дисфункцијама након ИМУ немају и већу шансу за развој депресије (Morris, 1990; Eastwood, 1989). Robinson и сар., 2006 спровodeћи велику студију ( $n = 375$ ) мултиплом линеарном регресионом анализом доказали су да су мајор депресија ( $p = 0.0029$ ), старосна доб ( $p = 0.0511$ ) и ниво едукације ( $p = 0.001$ ) независни фактори удружени са когнитивним оштећењем након можданог удара.

Резултати овог истраживања говоре у прилог ставу међусобне повезаности и испреплетаности поменутих појава. У нашој студији забележили смо сигнификантно чешће присуство депресије у групи са патолошким вредностима П300 таласа, како у акутној фази тако и након три месеца од МУ. Тежина депресије у акутној фази била је статистички значајно већа у групи са когнитивним оштећењем мерено ММС скором, а на другом тестирању, три месеца од ИМУ скор депресивности био је лошији у групи са когнитивним оштећењима. Статистички значајна разлика нађена је и у процентуалној заступљености депресије код когнитивно оштећених пацијената и код когнитивно очуваних. Когнитивни опоравак праћен смањењем П300 латенци након три месеца од ИМУ био је значајно бољи код болесника са мањим степеном депресије или без депресије у односу на депресивне болеснике. Повезаност скорa депресивности и когнитивног статуса мерен ММSE скором постојала је у акутној фази али не и након три месеца од ИМУ. Резултати су у складу са другим истраживањима (Robinson и сар., 2006) која код когнитивно оштећених пацијената са депресијом не налазе обавезно већи скор депресивности него код когнитивно неоштећених

депресивних пацијената, па се може закључити да тежина депресије не може да објасни и оправда постојање когнитивних дисфункција. Поједина истраживања повезују неке симптоме депресије као нпр. психичка и моторна успореност и потешкоће концентрације, са когнитивним дисфункцијама сугеришући да рефлектују субкортико-фронталну дисфункцију. Као резултат успореног и отежаног процесуирања нових информација когнитивно оштећење узрокује лошију адаптацију на болест што се одражава и на афективни статус. Не смемо занемарити ни истраживања која показују на имицингу мозга налазе исхемијских лезија у подручју стријатофронталних кругова, удружене са повећаним когнитивним оштећењима код старијих депресивних особа (Alexopoulos G, 1997). У литератури често се среће хипотеза да је лезија леве хемисфере чешће удружена са когнитивним дисфункцијама и да је за то уствари одговорна депресија (Volla, 1989; Kauhanen, 1999). Сматра се да мајор депресија, која настаје након лезије леве хемисфере, доводи до већег степена когнитивног оштећења, него што би се то могло објаснити само на основу саме лезије, те да ово представља ткз. депресивну псеудодеменцију. Неколико истраживања која су се озбиљније бавила овом проблематиком покушали су независно испитати ефекат лезије од ефекта депресије на когнитивне функције, па су поредилли две групе које се нису разликовале по локализацији и величини лезије већ само по присуству депресије. Закључено је да већи степен когнитивних дисфункција код пацијената са мајор депресијом, у поређењу са недепресивним пацијентима, не би требало тумачити утицајем церебралне лезије (Starkstein, 1988). И у истраживању Volla, 1989 лезије у левој хемисфери и депресијом биле су удружене са тежим когнитивним оштећењима, него лезије у левој хемисфери без депресије, или лезије у десној хемисфери са или без депресије. Ове налазе потврђују и други аутори (Spalleta и сар. 2002; House и сар., 1990) који налазе значајну корелацију скова депресивности и когнитивног пада код пацијената са левостраним лезијама. Они сматрају да је тежина депресије била предиктор нивоа когнитивног функционисања и обрнуто, али само код пацијената са лезијом у левој хемисфери.

Резултати нашег истраживања иду у прилог наведеној хипотези, и у нашем узорку регистровано је сигнификантно веће когнитивно оштећење код депресивних пацијената са лезијом у левој хемисфери у односу на недепресивне пацијенте са лезијом у левој хемисфери и недепресивне пацијенте са лезијом у десној хемисфери. Упркос томе левостране лезије у односу на десностране показују бољи когнитивни опоравак мерен скраћењем П300 латенци након три месеца од ИМУ, али значајно је бољи у групи недепресивних. Међутим, код пацијената са десностраном лезијом није било разлике у когнитивним дисфункцијама код депресивних и недепресивних пацијената.

## **6.7. Лонгитудинални ток депресије и когнитивних оштећења**

Већина студија је сагласна у ставу да постоји сигнификантна корелација између тежине когнитивног оштећења и тежине депресије. Међутим, лонгитудинално праћење указује да је повезаност когнитивних оштећења и депресије опада током времена односно најаче је изражена током акутне фазе можданог удара (Робинсона и сар.1983). У овом истраживању коефицијент корелације опада у акутној фази ИМУ је  $r = -0.34$  ( $p < 0.01$ ), а након три месеца  $r = -0.18$ . Сличну појаву региструју и други истраживачи па House, 1990 налази корелацију између БДИ и ММС скова, која се кретала од  $r = -0.34$  ( $p = 0.001$ ) у првом месецу након ИМУ

до  $r = -0.24$  ( $p = 0.06$ ) у шестом месецу након ИМУ, док је након 12 месеци пала на  $r = -0.09$ . На основу ових анализа аутори закључују да когнитивне дисфункције и депресија можда и нису непосредно повезане, већ оба поремећаја настају као резултат трећег фактора - серотонергичке дисфункције проузроковане церебралном лезијом.

У нашем истраживању у акутној фази ИМУ корелација између тежине депресије (BDI скор) и тежине когнитивног оштећења (MMSE скор) износи  $r = -0.49$  ( $p < 0.01$ ). Ова повезаност је знатно већа од повезаности ова два скора у периоду након три месеца од ИМУ  $r = -0.24$  ( $p = 0.06$ ). Анализирајући корелацију тежине депресије и когнитивна оштећења мерена присуство патолошких П300 латенци налазимо знатно већу повезаност у акутној фази у односу на другу регистрацију три месеца од ИМУ (акутна фаза Fz  $r = 0.82$   $p < 0.01$ , Cz  $r = 0.54$   $p < 0.01$ , Pz  $r = 0.57$   $p < 0.01$ ; друга регистрација Fz  $r = 0.29$   $p = 0.03$  Cz  $r = 0.33$   $p < 0.01$ , Pz  $r = 0.24$   $p = 0.07$ ).

У складу са резултатима других истраживања налазимо слабу корелацију интрахоспиталних скорова депресивности са скоровима когнитивног функционисања (П300, MMSE) након три месеца праћења, што наводи на закључак да је присуство депресије слаб предиктор когнитивних оштећења при даљем праћењу пацијената. С друге стране лошији когнитивни статус у акутној фази ИМУ је био у корелацији са скоровима депресије након три месеца, те се може закључити да су когнитивна оштећења у акутној фази МУ умерени предиктори депресије три месеца након МУ. Сличне резултате налазимо и код других аутора (Robinson, 2006) где су интрахоспитални MMSE скорови у растућој корелацији са депресијом током праћења. Претпоставка је да пацијенти са когнитивним оштећењем постају више депресивни током времена (Robinson, 2006).

## **6.8. Повезаност когнитивних оштећења са невролошким и функционалним статусом**

Тежина иницијалног невролошког дефицита може се сматрати најважнијим предиктором функционалне онеспособљености у даљем праћењу пацијената са можданим ударом. Поред тога, тежи невролошки дефицит најчешће је последица веће церебралне лезије, који са више вероватноће захвата и подручја која учествују у когнитивним функцијама и регулацији расположења.

Невролошки статус процењиван NIHSS скалом издваја се као важан предиктор когнитивних оштећења. Установили смо да је већи степен интензитета можданог удара повезан са појавом когнитивних дисфункција. Томе у прилог говори и постојање корелације између вредности латенци П300 као маркера когнитивног пада и степена невролошког дефицита мереног NIHSS скалом. Ови налази су у складу са ставом да је мождани удар већег интензитета предиктор за настанак оштећења когнитивних функција после можданог удара. На другом тестирању, три месеца након ИМУ невролошки дефицит је такође био тежи код болесника са когнитивним оштећењима, али је приметно дошло до регресије невролошког дефицита у другом термину тестирања, у односу на први. Овакав тренд је вероватно је резултат ефекта опоравка у првим недељама након МУ, а под утицајем континуираног рехабилитационог третмана.

Познато је да постоји значајан утицај деменције након можданог удара на функционални

статус пацијената, при чему су пацијенти са деменцијом након можданог удара више онеспособљени и зависни од других особа у обављању дневних активности у поређењу са пацијентима који су имали мождани удар, али нису развили деменцију (Lin и сар., 2003; Tatemichi и сар., 1992).

Предпоставља се да постоји условљеност квалитета моторног опоравка и побољшања функционалног статуса са степеном очуваности когнитивних функција. Многе студије показују да постоји повезаност егзекутивних функција и функционалног опоравка након можданог удара, али резултати нису показали да се на основу квалитета егзекутивних функција може предвидети функционални опоравак пацијената (Nyhus, Barcelo, 2009). Мада, веће оштећење когнитивне функције је један од најјачих негативних предиктора функционалног резултата након можданог удара (Dombovy, 1986; Zinn, 2004), а то се потврђује и у нашој студији. У литератури често се наводи вишеструки когнитивни утицај на ход и одговарајуће понашање у току хода код пацијената након можданог удара. Растући докази повезују промене у способности организовања активности и пажњи са присутним неправилностима хода (Seligmann G.Y., Hausdorff J.M., Giladi N., 2008). Један од најзначајнијих циљева рехабилитације је постизање функционалне независности у оквиру које ход представља базичну компоненту независног понашања. Неколико истраживачких студија је проучавало однос између егзекутивних функција и способности хода. У студији (Seligmann и сар., 2008) где су испитаници имали визуелно моторички временски ограничен задатак са димензијама когнитивне флексибилности, кретали су се самоизабраном брзином и брзо на стази са препрекама, резултати показују да повезаност егзекутивних функција са ходом расте како се повећава сложеност моторног задатка. Неуролошки пацијенти имају нарочите тешкоће када током хода извршавају још један задатак, когнитивни и моторички задатак истовремено задати доводе у питање способност локомоторног система да обави функцију хода (Seligmann G.Y., et al., 2008).

У нашем истраживању доказана је ова врста повезаности, између појаве когнитивних оштећења у акутној фази ИМУ и степена функционалне о(не)способљености као парцијалног предиктора, мереног Бартел индексом. Установили смо да је лошији функционални опоравак повезан са појавом когнитивних дисфункција. Томе у прилог говори и постојање корелације између вредности латенци П300 као маркера когнитивног пада и Бартел индекса. Добијени резултати се уклапају у налазе већине ранијих истраживања, који сугеришу постојање ове везе. Међутим, постоје истраживања у којима не постоји повезаност когнитивних или афективних дисфункција са функционалним опоравком. Такви налази су вероватно одраз селекције узорка и времена када је вршена процена. Као пример селекције узорка је чињеница да критеријуми за укључење у студију често елиминишу пацијенте са "тежим" можданим ударима услед њихове немогућности да у потпуности одговоре на све тестовне захтеве, пацијенте са афазијом, плегијом доминантне руке, скором испод 15 на Малој скали за процену менталног стања. Самим тим се искључују пацијенти који имају већи степен функционалне онеспособљености. Такође, као могуће објашњење непостојања повезаности когнитивних и афективних дисфункција и функционалног статуса јесте време када је процена тог односа вршена. Бројна истраживања до сада су управо указала на значај времена протеклог од самог можданог удара (Nys и сар., 2004; Hermann и сар., 1998; Robinson, 2006).

## 6.9. Значај примене П300 потенцијала

Методе, тренутно доступне, које идентификују ризик за конверзију у деменцију нису довољно специфичне нити сензитивне. Тренутне смернице сугеришу коришћење комбинованих маркера за деменције да би се побољшала тачност прогнозе појаве деменције. И даље постоји потрага за једноставним и ефикасним методама за рано откривање благих когнитивних промена васкуларног порекла што је неопходно за њихово ефикасније лечење и превенирање деменције. Новије студије управо с тим циљем истражују осетљивост и специфичност електрофизиолошке компоненте П300 код различитих облика когнитивних оштећења (Jiang, 2013; Parga, 2012). Посебно су значајни радови који се баве корелацијом неурофизиолошке компоненте П300 и стандардних неуропсихолошких тестова у процени пацијената са деменцијом (Jiang, 2013; Parga, 2012). Резултати ових студија указују на то да комбинована употреба осетљиве неуропсихолошке батерије и анализа П300 може понудити веома користан метод за процену преклиничке деменције, нарочито у популацији са ниским социо-економским и образовним нивоом. Ови аутори су покренули иницијативу за претварање П300 и сродних параметара у биолошки маркер за деменцију.

Регистрација П300 била је могућа у више од 95% испитаника и ту није било разлике између групе болесника и здравих испитаника. То је још један показатељ да се ради о значајном неурофизиолошком тесту који може имати примену у свакодневном клиничком раду. У нашој студији П300 латенце биле су знатно дуже у групи са когнитивним оштећењем, што може бити индикативно за прилично високу осетљивост П300 латенце. Специфичност П3 латенце за детекцију постојања когнитивних промена била је 100%, односно није забележена патолошка вредност П300 ни код једног здравог испитаника. Али осетљивост теста је мања и са порастом осетљивости смањивала се сензитивност теста, па би на тај начин била могућа погрешна квалификација деменције и код недементних болесника. Из овога се може закључити да уколико постоји патолошка вредност П3 латенце на одрђеном ареалу мозга са веома малом сигурношћу можемо тврдити да је болесник дементан, али је 100% сигурно да код њега постоји неки когнитивни поремећај. С друге стране налаз код којег нису забележене патолошке латенце П3 компоненте ни на једном ареалу мозга не искључује обавезно постојање когнитивних промена. Добијени резултати су у складу са публикованим студијама које су се бавиле овом темом. Braverman, 2006 је утврдио да се продужене П300 латенце могу користити за предвиђање раног пропадања когнитивних функција, што је у складу са нашим резултатима. Bennis, 2007 налази продужене П300 латенце код пацијената са благим когнитивним оштећењем, а у инверзној корелацији са MMS резултатом. Овај резултат потврђује да продужење П300 латенције објективно одражавају блага оштећења когнитивне функције, а ова појава може користити за детекцију когнитивних оштећења након možданог удара. Постојећи студије о П300 компоненти испитивали су корисност П300 латенције за дијагностичку класификацију пацијената у преклиничким фазама деменције (Frodl, 2002, Fernandez-Lastra A, 2001, Filipovic, 1995, Golob, 2001), али су резултати контрадикторни. Проспективна лонгитудинална студија Gironell Alexandre, 2005 налази дијагностичку вредност П300 латенце код испитаника са субјективним жалбама памћења за развој Алцхајмерове деменције у периоду праћења од две године. Резултати П300 латенце показали су осетљивост од 52,9% и специфичност од 76,9%, однос квота је била 3,75 (95% интервал поверења). Налази из ове студије, слично нашој сугеришу да процена П300



потенцијала доприноси раном откривању деменције.

Упоређујући П300 потенцијал са неуропсихолошким тестовима често смо наилазили на велику хетерогеност резултата која је највероватније резултат избора теста за процену когнитивних дисфункција. Тако, с једне стране, многа истраживања користе глобалну процену когнитивног оштећења (нпр. Mini Mental State Examination, MMSE) са циљем да се обухвати већина пацијената, односно да у испитивање укључе и пацијенте са тежим когнитивним оштећењем. С друге стране, употреба много софистициранијих неуропсихолошких тестова може хипотетично да повећа свеобухватност когнитивног дефицита, али у исто време може да не дозволи процену когнитивних функција код теже оштећених пацијената. На тај начин пацијенти са тежим когнитивним оштећењем обично се искључују из студије и ово резултира у селекцији субузорака когнитивно мање оштећених пацијената (Spaleta, 2002; Nenon, 2001). Такође, треба узети у обзир да је MMSE неурокогнитивни инструмент за мерење глобалног когнитивног нивоа са строгом сензитивношћу према језичком дефициту. С обзиром да је лева хемисфера доминанта за језичке функције, теоретски би било могуће да су разлике у MMSE скоровима, нађене у истраживањима, повезане са разликом у локализацији церебралне лезије код пацијената са и без когнитивних оштећења након МУ.

Ипак треба напоменути да MMSE тест је значајан за искључивање грубљих когнитивних дефицита. Претпоставка је дакле, да разлике међу испитиваним групама произилазе из оштећења можданих структура. MMSE тест коришћен у испитивању развијен је као оријентациона скала која не изискује пуно времена и која је прилагођена првенствено раду клиничара. У сличном контексту коришћен је и у овом испитивању, како би се искључили испитаници са грубим когнитивним дефицитом. Дакле, на основу MMSE није могуће апсолутно искључити све испитанике чији би се когнитивни дефицит одразио на резултате студије, али за детаљнију анализу и објективнији приступ испитивању било би потребно спровести неуропсихолошко испитивање за сваког испитаника понаособ. Осим тога, MMSE је коришћен и раније у студијама уз КЕП, али у контексту поређења више комплементарних метода. У студији коју су Braverman и Blum објавили 2003. године испитивана је корелација П300 ендогених потенцијала са когнитивним статусом за чију су процену коришћене скале MMSE и WMS-III (Wechsler Memory Scale, Third), а добијени резултати указују да је продужење латенције П300 потенцијала ранији и сензитивнији показатељ оштећења меморије од поменутих скала.

Jiang и сарадници 2013. су истраживали неуропсихолошке карактеристике, МРИ и П300 потенцијал код пацијената са васкуларним когнитивним оштећењем без деменције. Студија је обухватала 68 случајева са васкуларним когнитивним оштећењем без деменције после можданог удара, 56 пацијената са можданим ударом без когнитивног оштећења и 52 здравих субјеката. П300 латенце су биле значајно дуже код болесника са когнитивним оштећењима без деменције, у поређењу са латенцама друге две групе. Болесници са фронтотемпоралним лезијама, мултиплим лезијама и леукоарајозом су били подложнији когнитивном оштећењу. Аутори налазе инверзну корелацију неуропсихолошког теста МоСА (Montreal Cognitive Assessment) са П300 латенцом. У закључку, мождани удар болесника са фронтотемпоралним лезијама и мултипле лезије и такође болесници са леукоарајозом су подложни настанку когнитивних оштећења. Ови пацијенти са когнитивним оштећењима имају очигледне



абнормалности у неуропсихолошким и неурофизиолошким карактеристикама који могу да се детектују раније комбиновањем батерије неуропсихолошких тестова и когнитивних потенцијала, што ће олакшати правовремено лечење и побољшати прогнозу. Релативно мали број субјеката ограничава примењивост резултата, који би требало да се побољша повећањем величине узорковања и друге методе будуће студије.

## 7. Закључци

П300 компонента КЕП регистрована је код скоро свих испитаника (више од 95%) и у томе није било разлика између групе пацијената и контролне групе здравих испитаника. То показује да је П300 значајан неурофизиолошки параметар који може наћи примену у клиничком раду.

Латенце П300 код здравих испитаника имају мали степен варијабилности што омогућава дефинисање интервала нормалности чиме се омогућава процена појединачних болесника. Амплитуде П300 код здравих испитаника показују велики степен варијабилности тако да је немогуће дефинисати употребљиве границе нормалности.

Когнитивни статус изражен ММС скором код здравих испитаника утиче на вредности латенци П300 таласа, тако што је бољи когнитивни статус (виши ММС скор) повезан са краћим латенцама П300.

Група пацијената са АИМУ имала је значајно дуже латенце П300 потенцијала у односу на контролну групу на свим посматраним ареалима мозга, што се може схватити као одраз когнитивних поремећаја код ових болесника.

Група пацијената са АИМУ имала је значајно мање амплитуде у односу на контролну групу на Pz арелу мозга и амплитуде П300 потенцијала.

Реакционо време је код испитаника са ИМУ било значајно дуже у односу на здраве испитанике.

Група пацијената са АИМУ се значајно разликује од контролне групе здравих испитаника на већини примењених неуропсихолошких тестова, остварујући лошије постигнуће.

Присутне су разлике унутар групе пацијената са АИМУ, при чему подгрупа пацијената са патолошким вредностима П300 латенци остварује лошије постигнуће у свим испитиваним доменима у поређењу са подгрупом без патолошких вредности П300.

Латенце П300 код болесника показују могућност опоравка и три месеца након ИМУ су значајно краће у односу на акутну фазу.

Амплитуде П300 нису се опоравиле у току 3 месеца праћења тако да није забележена разлика између две регистрације без обзира на посматрани ареал мозга.

Забележен је утицај старосне доби на П300 латенцу у групи здравих испитаника а нагиб линије регресије је био већи од 2 ms по години живота. Значајан је и утицај старосне доби код испитаника са ИМУ али је он мањи у односу на утицај мождане лезије.

Након корекције због утицаја старосне доби и ММСЕ скорa није нађена разлика између полова у вредностима П300 латенци и амплитуда код здравих испитаника.

Постојала је значајна разлика међу половима у вредностима П300 латенци код испитаника са ИМУ. Жене су имале значајно дуже П300 латенце у акутној фази ИМУ од мушкараца. С друге стране жене показују бољи опоравак П300 латенци током три месеца праћења.

Локализација лезије има утицај на вредности П300 потенцијала. Латенце П300 су статистички значајно дуже код супратенторијалних лезија над сва три посматрана ареала мозга

Постојао је тренд већих амплитуда П300 у групи са инфратенторијалним лезијама у односу на супратенторијалним, али та разлика није била статистички значајна.

Бољи опоравак током три месеца праћења показују латенце П300 код супратенторијалних лезија у односу на инфратенторијалне.

Пацијенти са лезијама у левој хемисфери имали су дуже латенце П300 у односу на лезије у десној хемисфери, док разлике у амплитудама није било.

Бољи опоравак у току праћења показују латенце П300 код левостраних лезија и након три месеца није било значајних когнитивних разлика у односу на захваћену страну хемисфере.

Група болесника са когнитивним оштећењима имала је лезију најчешће локализовану у левој (доминантној) церебралној хемисфери, а група без когнитивних оштећења најчешће је имала инфратенторијалне лезије.

Латенца П300 потенцијала показује јасну повезаност са когнитивним статусом у виду негативне линеарне корелације са ММС скором, са неуролошким и функционалним статусом.

Постојала је корелација когнитивних оштећења са афективним статусом болесника у акутној фази ИМУ и након три месеца. Пацијенти са когнитивним оштећењима након можданог удара имају значајно теже нивое депресије у односу на болеснике без когнитивна оштећења.

Предикција афективног статуса је могућа на основу иницијалног когнитивног статуса, док је депресија слаб предиктор когнитивних оштећења при даљем праћењу пацијената.

Когнитивна оштећења након ИМУ чешћа су код особа старије животне доби, женског пола, док социо-економски статус и ниво едукације се не разликују сигнификантно код особа са и без когнитивних поремећаја.

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа указује да су независни предиктори когнитивних оштећења непосредно након можданог удара: присуство хипертензије, већи ниво депресије и тежи неуролошки дефицит.

Артеријска хипертензија се једина издвојила као значајно повезан васкуларни фактор ризика са појавом когнитивних оштећења међу пацијентима са АИМУ, где су више вредности артеријске хипертензије повезане са већим степеном оштећења когнитивних функција међу овом групом пацијената.

## 7.1. Завршни коментар

Научно стручна литература која се бави проучавањем последица цереброваскуларних болести, све већи значај придаје процени когнитивног и афективног статуса пацијената у акутној фази исхемичког možданог удара и убрзо након ње, а све у циљу могућности ране дијагностике когнитивних и афективних поремећаја, као и благовременог терапијског збрињавања датих пацијента. Група пацијената са АИМУ се значајно разликује од контролне групе здравих испитаника у вредностима латенце и амплитуде П300 потенцијала и реакционог времена

Когнитивно-бихејвиорални поремећаји код особа са možданим ударом представљају комплексну групу поремећаја, чије је препознавање и лечење важно, пре свега, због тога што оштећење когниције и поремећаји понашања погоршавају ток и исход болести и ремете квалитет живота болесника и његове породице више и од самог моторног дефицита.

Преваленца васкуларно когнитивног оштећења након možданог удара ће постати све виша у будућности, услед веће стопе преживљавања након možданог удара, због развоја и примене савремених фармакотерапијских средстава, али и дужег трајања животног века у општој популацији. Когнитивно оштећење након možданог удара може бити комплексно те је стога од велике важности мултикомпонентни приступ у процењивању и рехабилитацији пацијената са možданим ударом (Jodzio K., Biechowska D. 2010). Благовремено препознавање пацијената са деменцијом након možданог удара је значајно првенствено услед високе стопе смртности која се региструје међу овим пацијентима и већег степена функционалне онеспособљености. Истраживања би у будућности требала да се усмере на идентификацију васкуларног когнитивног оштећења - без деменције, јер се сматра да представља продромалну фазу ВаД, а и све је учесталија ова врста когнитивног оштећења заступљена међу популацијом особа које су доживеле možдани удар (Leys and сар., 2005).

Ова студија сугерише да се когнитивне дисфункције након možданог удара мењају током времена, те да може доћи до прогресије когнитивног оштећења али исто тако и до опоравка когнитивних функција. Даља истраживања су потребна како би се боље појаснили фактори ризика за погоршање, идентификовале превентивне мере за заустављање когнитивног пада, и проверила ефикасност когнитивне терапије. Когнитивна дисфункција након ИМУ је присутна у варијабилном интензитету, од благих когнитивних промена па до васкуларне деменције.

Сасвим је евидентно да одређени проценат болесника са благим васкуларним когнитивним оштећењем током три месеца од ИМУ прогредира у деменцију. Методе, тренутно доступне, које идентификују ризик за конверзију у деменцију нису довољно специфичне нити сензитивне. Резултати ове студије показују да употреба комбинованих неурофизиолошких и неуропсихолошких маркера може бити корисна у праћењу васкуларно когнитивног оштећења. То ће омогућити ранију детекцију когнитивних дисфункција, а тиме олакшати правовремено лечење и побољшати прогнозу.

Информације о možданој функцији су комплексне, а најбоље се сумирају узимањем у обзир свих подручја његовог функционисања. Ако посматрамо један сегмент, као што је брзина којом

обрађујемо комплексне намере (психомоторна спремност и брзина процесирања), запажамо да ефикасност може варирати током пар месеци од МУ и показати тенденцију побољшања али и погоршања. Одређени домени менталног функционалног потенцијала укључују способност усмеравања пажње на примљени стимулус или понављање задатака (пажња и радна меморија), као и способност којом особа усваја и задржава информацију, што представља ефикасност учења. Овај домен је подложен флукуацијама у односу на друге "стабилније" домене, а когнитивне промене су релативно реверзибилне уколико се на време препознају и адекватно третирају.

Сасвим је сигурно да мождане лезије остављају комплексне последице на електричну активност мозга снимљену са скалпа. Често се описују лезије које модификују компоненте КЕП. Код оштећења нервног система услед цереброваскуларног инсульта долази до "престројавања" нервних структура тј. потпуне или делимичне компензације поремећене функције што зависи од обима и локализације лезије. Та прилагодљивост структура нервног система отвара питање могућности промене карактеристика П300 КЕП у току рехабилитационог третмана болесника након можданог удара. Чињеница да се П300 латенца опоравља после извесног времена, сугерише претпоставку да се виши (кортикални) механизми обраде информација релативно брзо после повреде укључују у компензацију овог дефицита. То је и разумљиво с обзиром на њихову велику пластичност. Нормализација вредности латенце П300 после три месеца је највероватније последица компензационе активности једног од два главна генератора у темпоропаријеталној асоцијативној кори или у хипокампадној регији.

На крају изводи се закључак да П300 компонента представља осетљив индикатор виших кортикалних функција. Комплекс виших когнитивних функција је посебно вулнерабилан и њихова дисфункција се прва манифестује након церебралног оштећења и додатно опоравак те функције је праћен опоравком латенце П300 компоненте. Због тога се П300 латенца, позната као маркер когнитивне активности, може користити и као објективна метода у праћењу процеса опоравка можданих функција, што је изузетно значајно у процени ефикасности рехабилитације когнитивних оштећења. Посебно је важно истаћи сензитивност латенце П300 компоненте на субклиничке форме, када у клиничкој слици не доминира когнитивни дефицит. Испитивање латенце П3а врха може додатно повећати корисност П3 латенце као помоћног дијагностичког теста за испитивање болесника са когнитивним променама након можданог удара. Мада, с обзиром на још увек мали број студија које се баве карактеристикама П3а таласа на клиничкој популацији, потребно је сачекати проверу ових налаза у другим студијама.

По нашем сазнању ово је прво истраживање овог типа на домаћој популацији које подразумева праћење когнитивног стауса три месеца након ИМУ применом неурофизиолошких и неуропсихолошких метода. Велики значај датог истраживања је у препознавању могућности и значаја примене латенце П300 потенцијала као објективног неурофизиолошког маркера у процени когнитивног статуса код васкуларног когнитивног оштећења. Добијени резултати указују на вишефакторску условљеност когнитивног статуса након АИМУ, као и уску и неодвојиву повезаност са афективним поремећајима. Из свега још једном произилази значај ране процене когнитивног и афективног статуса у акутној фази исхемичког можданог удара и њихово

праћење са циљем превенције прогресије регистрованог дефицита, пре свега увођење адекватног фармакотерапијског третмана и започињање неуропсихолошке рехабилитације.

Посебно треба истаћи важност удружене примене неурофизиолошких и неуропсихолошких маркера у контексту ране процене когнитивног и афективног статуса. Допринос овог истраживања је и препознавање фактора ризика на појаву когнитивних оштећења након можданог удара као што су старији узраст, ниже образовање, већи степен неуролошког, афективног и функционалног дефицита, присуство глобалне мождане атрофије и артеријске хипертензије. Пацијенти са овим факторима ризика захтевају стално праћење когнитивног функционисања и спречавање настанка деменције.

Правци даљег развоја и препоруке за будућа истраживања су јасније профилисање благог когнитивног дефицита и детаљније испитивање могућих предиктора когнитивног пада. У светлу препорука за наредна истраживања би се могли разматрати и недостаци овог истраживања у смислу повећања узорка пацијената, дужи период праћења након ИМУ, као и примену магнетне резонанце код свих испитаника као сензитивније методе за визуелизацију можданих лезија.



## 8. Literatura

Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L. Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 1986; 9, 357-381.

Alexopoulos G, Meyers B, Young R. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997;154:562-5.

Alexander JE, Polich J, Bloom FE et al: P300 from an auditory oddball task: Inter-laboratory consistency. *Intern J Psychophysiology*, 1994, 17:35-36.

Almkvist O. Neuropsychological Deficits in Vascular Dementia in Relation to Alzheimer's Disease: Reviewing Evidence for Functional Similarity or Divergence. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1994;5:203–209.

Alonso-Prieto E, Alvarez-González MA, Fernández-Concepción O, Jiménez-Conde A, Machado C. Usefulness of P300 as a tool for diagnosing alterations in sustained attention in ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol* 2002;34:1105–9.

Alonso-Prieto E, Alvarez-González MA, Reyes-Verazaín A, Fernández-Concepción O, Barros García E, Pando-Cabrera A. Use of event related potentials for the diagnosis and follow up of subclinical disorders of sustained attention in ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol* 2002a;34:1017–1020.

Al-Qazzaz NK, Bin SH, Ahmad SA, Chellappan K, Shabiul I, and Escudero J. Role of EEG as Biomarker in the Early Detection and Classification of Dementia *The Scientific World Journal*, 2014, 16.

American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition-Text Revision)*. Washington, DC: APA press.

Andersen MD, Launer M.E., Dewey L, Letenneur A, Ott MD, et al Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia *Neurology*. 1999; 53 (9).

Aparecida Leite R., Fiszbein Wertzner H, Gentile Matas C. Long latency auditory evoked potentials in children with phonological disorder\_Pró-Fono R. *Atual. Cient.* 2010;22 (4).

Arboix A, Oliveres M, Garcia-Eroles L, Maragall C, Massons J, Targa C. Acute cerebrovascular disease in women. *Eur Neurol*. 2001;45:199–205.

Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br. J. Psychiatry* 2001;178: 200– 6.

Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory ? *Trends in Cognitive Sciences* 2000: 4(11), 417-423.

Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: The LADIS study. *Neurology*. 2008;70:935–942.

Bahramali H, Gordon E, Lagopoulos J, Lim CL, Li W, Leslie J, Wright J. The effects of age on late components of the ERP and reaction time. *Exp Aging Res* 1999;25:69-80.

- Ball SS, Marsh J, Schubarth G, Brown WS, Standburg R. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol Med Sci.* 1989; 44: M195-200.
- Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J. Affect. Disord* 2000; 59: 97–106.
- Ballard, CG, Burton, EJ, Barber, R, Stephens, S, Kenny, RA, Kalaria, RN, O'Brien, JT. NINDS-AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology*,2004; 63, 983-988.
- Ballard S, McKeith I, O'Brien J, Kalaria R, Jaros E, Ince P, Perry R. Neuropathological substrates of dementia and depression in vascular demetia, with a particular focus on cases with small infarct volumes. *Dement Geriatr Cogn Disord.*2000; 11, 59-65.
- Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodrigues-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke.*2000; 31, 1494-1501.
- Barba R, Morin MD, Cemillan C, Delgado C, Domingo J, Del Ser, T. Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients.*Stroke.* 2002;33, 1993-1998.
- Barber R, Gholkar A, Scheltens P. "MRI volumetric correlates of white matter lesions in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease,"*Int. J. Geriat. Psychiat.*, 15, No. 10, 911-916 (2000).
- Bares, M. Cognitive evoked potentials. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie.* 2011; 5, 508 – 517.
- Bareš M, Rektor I, Kanovsky P, Streitova H. Cortical and subcortical distribution of middle and long latency auditory and visual evoked potentials in a cognitive (CNV) paradigm. *Clinical Neurophysiology.*2003; 114: 2447–2460.
- Bareš M, Rektor I. The involvement of basal ganglia in the sensory and cognitive processing. A depth CNV study in human subjects. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:2022–30.
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D. Relative frequencies of Alzheimers disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of Florida brain bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*2002; 16, 203-212.
- Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke.* 2007;38(6):1766-73.
- Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:961-965
- Bennett DA<sup>1</sup>, Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Schneider JA. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2012; 72(4):599-609.
- Bennys, K., Portet, F., Touchon, J., and Rondouin, G. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Clin. Neurophysiol.* 24,2007;405–412.
- Benson F.D, Cummings, JL, Tsai, SY. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 44, 1987;1127-1233.

- Bentham PW, Jones S, Hodges JR. A comparison of semantic memory in vascular dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1997; 12, 575–580.
- Benvenuto J, Jin Y, Casale M, Lynch G, Granger R. Identification of diagnostic evoked response potential segments in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2002; 176: 269-276.
- Bolla Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE, et al. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatr* 1989;146:627-34.
- Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehninger CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG. Neuropsychological correlates of white matter lesions in healthy elderly subjects: A threshold effect. *Archives of Neurology*. 1992; 49, 549-554.
- Boston PF, Dennis MS, Jagger C. Factors associated with vascular dementia in an elderly community population. *Int. Journal Geriatric Psychiatry*. 1999; 14, 761-766.
- Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2005;76:35-44.
- Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004; 35: 386-388
- Bowler J.V. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Br Med Bull*, 2007; 83, 291-305.
- Brandeis D, Lehmann D. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia*. 1986;24(1):151-68.
- Brands AM, Kessels RP, Hoogma RP, Henselmans JM, van der Beek Boter JW, Kappelle LJ, de Haan EH, Biessels GJ. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55:1800–1806
- Braverman ER, Blum K, Damle UJ, Kerner M, Dushaj K, Oscar-Berman M. Evoked potentials and neuropsychological tests validate Positron Emission Topography (PET) brain metabolism in cognitively impaired patients. *PLoS One*. 2013;8(3)
- Braverman ER1, Chen TJ, Schoolfield J, Martinez-Pons M, Arcuri V, Varshavskiy M, Gordon CA, Mengucci J, Blum SH, Meshkin B, Downs BW, Blum K. Delayed P300 latency correlates with abnormal Test of Variables of Attention (TOVA) in adults and predicts early cognitive decline in a clinical setting. *Adv Ther*. 2006;23(4):582-600.
- Braverman ER, Blum K. P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment. *Clin Electroencephalogr* 2003;34:124–39.
- Burgess PW, Shallice T. Confabulation and the control of recollection. *Memory* 1996: 4(4), 359-411
- Burgess PW. Theory and methodology in executive function research. In P. Rabbit (ed) *Methodology of Frontal and Executive Function*. 1997 Hove: UK
- Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, Stephens S, Bradbury M, Rowan E, et al. Whitematter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients. *Stroke* 2004;35:1270–5.
- Caccioppo JT, Petty RE, Losch ME, Crites SL. Psychophysiological approaches to attitudes: Detecting affective dispositions when people won't say, can't say or don't even know. In S. Shavitt

and T.C. Brook (Eds), *Persuasion: psychological insights and perspectives*. Boston: Allyn&Bacon, 1994. p 43-69.

Campbell KB, de Lugt DR. Event-related potential measures of cognitive deficits following closed head injury. In: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of neuropsychology*; vol. 10. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 269–97.

Campbell, T.A.; Winkler, I.; Kujala, T. N1 and the mismatch negativity are spatiotemporally distinct ERP components: Disruption of immediate memory by auditory distraction can be related to N1. *Psychophysiology*. 2007; 44: 530–540.

Casey BJ, Durston S, Fossella JA. Evidence for a mechanistic model of cognitive control. *Clinical Neuroscience Research*. 2001; 1:267-282.

Casey BJ, Tottenham N, Fossella J: Clinical, imaging, lesion and Genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev psychobiol*. 2002; 40: 237-254.

Cassidy E, O'Connor R, O'Keane V. Prevalence of post-stroke depression in an Irish sample and its relationship with disability and outcome following inpatient rehabilitation. *Disability and Rehabilitation* 2004;26:71-7.

Castaigne P, Lhermitte F, Escourolle R, Hauw JJ, Lyon-Caen O. Paramedian thalamic and midbrain infarct: clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 1981;10(2):127-48.

Censori, B., Manara, O., Agostinis, C., Camerlingo, M., Casto, L., Galavotti, B., Partziguian, T. Dementia after first stroke. *Stroke* 1996; 27, 1205-1210.

Chiappa KH: Principles of evoked potentials. U: Chiappa KH, ed. *Evoked potentials in clinical medicine*. Raven Press, 1990, New York, 1-36. Ed. 2

Christopher T. Kodl and Elizabeth R. Seaquist Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus *Endocr Rev*. 2008 Jun; 29(4): 494–511.

Chui, H.C. Dementia: A review emphasizing clinicopathologic correlation and brain-behaviour relationship. *Arch Neurol*.1989; 46, 806-814.

Chui, H.C. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin*. 2007; 25(3): 717–vi.

Chui HC, Zarow C, Mack WJ, Ellis WG, Zheng L, Jagust W J. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Annals of Neurology*. 2006;60(6):677–687.

Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers *Neurology*. 1992; 42, 473–480.

Clayson PE, Larson MJ. Psychometric Properties of conflict monitoring and conflict adaption indices: Response time and Conflict N2 event-related potential. *Psychophysiology*. 2013; 50: 1209–1219.

Coles MGH, Rugg MD: Event-related brain potentials: an introduction. U: Rugg MD, Coles MD, *Electrophysiology of mind*. New York, Oxford University Press, 1995, 1–26.

Connor, T.J., Leonard, B.E., 1998. Depression, stress and immunological activation: the role of

cytokines in depressive disorders. *Life Sci.* 62, 583– 606.

Corea, F., Henon, H., Pasquier, F., Leys, D. Silent infarcts in stroke patients: patient characteristics and effect on 2- year outcome. *Journal of neurology.* 2001; 248, 271-278.

Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1975; 39, 131-143.

Cummings JL. *Clinical Neuropsychiatry.* New York, NY: Grune and Straton inc; 1985

Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol,* 1993; 50: 873 – 880

Das SK, Bose P, Biswas A, Dutt A, Banerjee TK, Hazra AM, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology.* 2007;68:2019–26.

De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:9–14.

Del Ser T, Barba R, Morin MM, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke.* 2005;36:2670–5.

Desmond, D.W. (2002) Cognition and white matter lesions. *Cerebrovascular diseases,* 13, 53-57.

Desmond DW, Moroney JT, Sano M: Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke* 2002a; 33: 2254–2260.

Desmond, D.W., Moroney, J.T., Paik, M.C., Sano, M., Mohr, J.P., Aboumatar, S. (2000) Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology,* 54, 1124-31.

Desmond, D.W., Tatemichi, T.K., Paik, M., Stern, Y. (1993) Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke free cohort. *Archives of Neurology,* 50, 162-166.

Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari DCognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Jul;48(7):775-82.

Dieguez, S., Staub, F., Bruggimann, L., Bogousslavsky, J. (2004) Is poststroke depression a vascular depression? *Journal of The Neurological Sciences.* 2004; 226, 53-58.

Dombovy ML, Sandok BA, Basford JA. Rehabilitation after stroke: a review. *Stroke* 1986;17:363-9.

Donchin E, Gratton G, Dupree D, Coles MGH. After a rash action: Latency and amplitude of the P300 following fast guesses. In G. Galbraith, M. Kliezman and E. Donchin (Eds.) *Neuropsychology and Psychophysiology: Experimental and Clinical Applications.* Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1988, (pp 173-188).

Donchin E, Heffley E. Multivariate analysis fo event related potential data: a tutorial review. In D otto (Ed.) *Multidisciplinary perspectives in event –related brain potential research,* ERP 600/8-77-043 Washington: US Government Printing Office, 1979; pp 555-572.

Donchin E, Kramer AF, Wickens CD. Applications of event-related brain potentials to problems in engineering psychology. In (Eds.) MGH Coles, Porges SW, Donchin E. Psychophysiology: system, processes and applications. New York: Guilford Press, 1986, pp 26-40.

Donchin E. Event related brain potentials: A tool in the study of human information processing. In h.Begleiter (Ed.) Evoked potentials and behavior (pp 13-75). New York, 1979: Plenum Press.

Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. Stroke. 1991;22:993–996.

Dubas F, Gray F, Rouillet E, Escourollle R. Leukoencephalopathies arteriopathiques. Rev Nerol 1985; 18:54.

Duncan C, Barry R, Connolly J, Fischer C, Michie P, Naatanen R, Polich Ji, Reinvang I, Van Petten C Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400, Clinical Neurophysiology. 2009;120: 1883–1908.

Duncan CC, Kosmidis MH, Mirsky AF. Closed head injury-related information processing deficits: an event-related potential analysis. Int J Psychophysiol. 2005;58:133–57.

Duncan CC, Kosmidis MH, Mirsky AF. Event-related potential assessment of information processing after closed head injury. Psychophysiology 2003;40: 45–59.

Đurić S: Evocirani potencijali, Prosveta, Niš, 2002.

Đurić S: Klinička neurofiziologija, Prosveta, Niš, 1995.

Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H. Mood disorders following cerebrovascular accident. Br J Psychiatr 1989;154:195-200.

Egerházi A, Glaub T, Balla P, Berecz R, Degrell I.[P300 in mild cognitive impairment and in dementia].Psychiatr Hung. 2008;23(5):349-57.

Elwan O, Hashem S, Helmy AA et al. Cognitive deficits in ischemic strokes: psychometric, electrophysiological and cranial tomographic assessment. J Neurol Sci 1994;125:168±74.9.

Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, Shawky OA , Khalid A, Effat M Awad, Mohamed A Ahmed, Ghaydaa A Shehata, and Mahmoud A Eltahtawy Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors Neuropsychiatr Dis Treat. 2009; 5: 103–116.

Englund, E. Neuropathology Of White Matter Lesions In Vascular Cognitive Impairment. Cerebrovascular Diseases. 2002;13:11-15.

Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm Suppl. 2000;59:23–30.

Erkinjuntti T, Larsen T, Sulkava R, Ketonen L, Laaksonen R, Palo J. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. Acta Neurol Scand. 1988 Jan;77(1):36-43.



Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35:1010–7.

Erkinjuntti T. i Rockwood K. Vascular dementia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*. 2003; 8: 37-45.

Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA.. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch. Intern. Med*. 1998;158: 1133– 8.

Fabiani M, Friedman D. Changes in brain activity patterns in aging: The novelty oddball. *Psychophysiology*. 1995; 32: 579-594.

Faruque Reza, Katsunori Ikoma, Takayo Chuma, Yukio Mano. Correlations between neuropsychological test results and P300 latency during silent-count and button-press tasks in post-traumatic brain injury patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006; 13(9): 917–922.

Farwell, L.A., Donchin, E. The truth will out: Interrogative polygraphy („lie detection“) with event-related brain potentials. *Psychophysiology*. 1991; 28(5); 531-547.

Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43: 1683– 9.

Fernandez-Lastra A, Morales-Rodriguez M, Penzol-Diaz J. Neurophysiological study and use of P300 evoked potentials investigation in the diagnosis and of follow-up of patients with Alzheimer’s disease. *Rev Neurol*.2001; 32:525– 8.

Ferrand J. Essai sur l'hémiplégie des vieillards: les lacunes de désintégration cérébrale. Paris These; 1902.

Fesenmeier JT, Kuzniecky R, Garcia JH. Akinetic mutism caused by bilateral anterior cerebral tuberculous obliterative arteritis. *Neurology*, Jun 1990; 40: 1005.

Filipović S, Bugarski-Kirola D, Paunović V, Kostić V: P300 u shizofreniji, psihijatrijski dani, 1994, 26 (4), 277-286.

Filipović S, Kostić V, Šternić N, Marinković Z, Očić G. Auditory event-related potentials in different types of dementia. *European Neurology*. 1990; 30: 189-193.

Filipović S, Kostić VS: Utility of auditory P300 in detection of presenile dementia. *J Neurol Sci*, 1995, 131:150-155.

Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–876.

Fisher CM. Lacune: small deep cerebral infarcts. *Neurology (Minneap)* 1965;15:774–784.

Fitzgerald PG, Picton TW.: Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biol Psychol*, 1983 17:241-276.

Fitzgerald PG, Picton TW.: Temporal and sequential probability in evoked potentials studies. *Can J Psychol*, 1981, 35:188-200.

Fjell AM, Walhovd KB. P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topogr*. 2001;14(1):25-40.

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(3):189-98.

Folstein R.J. and Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP. *A review Psychophysiology.* 2008; 45(1): 152–170.

Ford JM, Sullivan EV, Marsh L: The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon attentional system engaged. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 90:214-228

Friedman D, Simpson G, Hamberger M. Age related changes in scalp topography to novel and target stimuli. *Psychophysiology.* 1993; 30: 383-396.

Friedman D, Cycowicz Y. and Gaeta H: The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2001, 25, (4), 355-373.

Friedman D, Johnson R. Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: a selective review. *Microsc Res Tech* 2000;51:6–28.

Frodl T, Hampel H, Juckel J, Bäcker K, Padberg F, Engel RR, Müller HJ, Hegerl U. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairments and Alzheimer's disease. *Psychophysiology* 2002; 39:175-81.

Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993;24:1631–4.

Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:329-32.

Geenen, E.J., Nyenhuis, D.L., Gencheva, E., Gorelick, P.B. Comparison of VaD frequency using NINDS-AIREN and ADDTC diagnostic criteria. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2003; 9, 166.

Gironell, Alexandre; García-Sánchez, Carmen; Estévez-González, Armando; Boltes, Anunciación; Kulisevsky, Jaime Usefulness of P300 in Subjective Memory Complaints: A Prospective Study *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2005; 22, No. 4, 279-284.

Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, Bouras C, Giannakopoulos P: Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005; 36:1184–1188.

Golgeli A, Tanriverdi F, Suer C, Gokce C, Ozesmi C, Bayram C, Kelestimur F. Utility of P300 auditory event related potential latency in detecting cognitive dysfunction in growth hormone (GH) deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. *European Journal of Endocrinology.* 2004; 150 153–159.

Golob EJ, Johnson JK, Starr A. (2001) Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 113:151– 61.

Golob, E. J., Johnson, J. K., and Starr, A. (2002). Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.* 113, 151–161.

- Golob, E. J., Ringman, J. M., Irimajiri, R., Bright, S., Schaffer, B., Medina, L. D., et al. (2009). Cortical event-related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 73, 1649–1655.
- Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gamero MA, Gomez CM, Izquierdo G. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neuroscience* 2006; 7:39.
- Goodin DS, Squires KC, Starr A: Long latency event-related components of the auditory evoked potentials in dementia, *Brain*, 1978 101:635-648
- Gorelick P.B. Stroke prevention. *Archives of Neurology*. 1995;52, 347-354.
- Gorelick P.B. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*. 1997; 28, 459-463.
- Gorelick P.B., Brody J., Cohen D., Freels S., Levy P., Dollear W., Forman H., Harris Y. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Archives of Neurology*. 1993; 50, 714-720.
- Gorelick P. B., Scuteri A., Black S. E., Decarli C., Greenberg S. M., Iadecola C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011; 42, 2672–2713.
- Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, Flowerdew G, Dollear W, Taber J, et al. Cranial computed tomographic observations in multi-infarct dementia: A controlled study. *Stroke*. 1992;23:804–811.
- Grafton ST, Sumi SM, Stimac GK, Alvord EC, Shaw CM, Nochlin D. Comparison of postmortem magnetic resonance imaging and neuropathologic findings in the cerebral white matter. *Arch Neurol* 1991; 48:293.
- Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer’s disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:61–71.
- Grau-Olivares M, Bartrés-Faz D, Arboix A, Soliva JC, Rovira M, Targa C, Junqué C: Mild Cognitive Impairment after Lacunar Infarction: Voxel-Based Morphometry and Neuropsychological Assessment. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:353–361.
- Gu Y, Scarmeas N, Short EE, Luchsinger JA, DeCarli C, Stern Y, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Brickman AM. Alcohol intake and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Clin Nutr*. 2014 Aug;33(4):662-7.
- Gummow LJ, Dustman RE, Keaney RP. Cerebrovascular accident alters P300 event-related potential characteristics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;63:128–137.
- Gupta PP, Sood S, Atreja A, Agarwal D. A comparison of cognitive functions in non-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and age-matched healthy volunteers using mini-mental state examination questionnaire and event-related potential, P300 analysis. *Lung India*. 2013 Jan;30(1):5-11.
- Gutchess, A.; Ieuiji, Y; Federmeier, K Event-related Potentials Reveal Age Differences in the Encoding and Recognition of Scenes. *Journal of Cognitive Neuroscience*. Jul2007, Vol. 19 Issue 7, p1089-1103.

Guttmann CRG and others. White matter abnormalities in mobility impaired older persons. *Neurology* 2000;54, 1277-1283

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*. 2006;37:2220–41.

Hachinski, V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet*.1992; 340: 645-648.

Hachinski, V., Lassen, N., Marshall, J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;14:207-210.

V. C. Hachinski, P. Potter, and H. Merskey,“Leukoaraiosis,” *Arch. Neurol.* 1987; 44:21-23.

Hachinski, V.C., Bowler, J.V., Loeb, C. Vascular dementia. *Neurology*, 1993; 43: 2159.

Halgren, E., & Marinkovic, K. (1996). General principles for the physiology of cognition as suggested by intracranial ERPs. In C. Ogura&Y. Koga&M. Shimokochi (Eds.), *Recent advances in event-related brain potential research*. 1996; 1072–1084.

Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Randall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*. 1980. 210; 803-805.

Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 106: 156-164.

Hasegawa K. The clinical assessment of age-related dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, May 1979; 16(3): 191-8.

Have G, Kolbeinsson H, Petursson H: Dementia and depression in old age: psychophysiological aspects. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 83: 329-333

Henon, H, Durieu, I., Guerouaou, D., Lebert, F., Pasquier, F., Leys, D. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001; 57:1216-1222.

Henon, H., Pasquier, F., Durieu, I., Pruvo, J.P., Leys, D. Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relation to pre-existing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1998; 65: 641-647.

Hermann DM, Siccoli M, Brugger P,Wachter K, Mathis J, Achermann P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep–wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke* 2008;39:62–8.

Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, Beauchamp NJ, Gailloud P, Murphy K, Cooper O, Metter EJ: Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain* 2002; 125: 1094–1104.

Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 1973;182: 177-180.

Hillyard SA, Picton TW, *Electrophysiology of Cognition*, American Physiological Society, 2011.

Hillyard SA, Picton TW. ON and OFF components in the auditory evoked potentials. *Percept Psychophys.* 1987; 34:33-61.

Hillyard SA, & Picton TW. *Electrophysiology of cognition.* Bethesda, MD: Waverly Press.1987a

Hochstenbach JB, Den Otter R, Mulder TW. Cognitive recovery after stroke: a 2-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1499–504.

Homberg V, Hefter H, Granseyer G, Strauss W, Lange H, Hennerici M: Event related potentials in patients with Huntington's disease and relatives and risk in relation to detailed psychometry. *Electroencefal clin Neurophysiol*, 1986, 63: 552-569

House A, Dennis M, Warlow C, et al. The relationship between intellectual impairment and mood disorder in the first year after stroke. *Psychol Med* 1990;20(4):805-14.

Howe Aaron S Bani-Fatemi Ali, De Luca Vincenzo The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain & Cognition*, 86, 64-74.K.

Hsiung, G.Y.R., Donald, A., Grand, J., Black, S.E., Bouchard, R.W., Gauthier, S.G., Loy-English, I., Hogan, D.B., Kertesz, A., Rockwood, K., Feldman, H.H. Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of cognitive impairment and related dementias. 2006; *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 413-420.

Huetell SA, McCarthy G. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia.* 2004. 42(3), 379-386.

Hyer, L., Damon, J., Nizam, Z. (2007) Vascular cognitive impairment: perspective and review. *Journal of Psychiatry and Law.* 2007; 35: 325 -366.

Iglseder B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke.* 2005;36:1212–1217.

Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Tachibana N, Komori K, Shigenobu K, Fukuhara R, Tanabe H. Increased prevalence of vascular dementia in Japan. *Neurology*, 2001; 57 (5) 839-844.

Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K. Neuropsychological Predictors of Incident Dementia in Patients With Vascular Cognitive Impairment, Without Dementia. *Stroke.* 2002;33:1999–2002.

Ingles, J.L., Boulton, D.C., Fisk, J.D., Rockwood, K. (2007) Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: neuropsychological test performance 5 years before diagnosis. *Stroke.* 2007; 38: 1148-1153.

Iragui V, Kutas M, Salmona D. Event related potentials during semantic categorization in normal aging and senile demetia of the Alzheimer's type, *Electroencephalography and Clinical Neuropsychology/Evoked Potentials Section.* 2003, 100 (5), 392-406.

Ishii N, Nishihara Y, Imamura T. Why do frontal lobe symptoms predominante in vascular dementia with lacunes? *Neurology.* 1986;36:340–345.

Ivan, C.S., Seshadri, S., Beiser, A., Au, R., Kase, C.S., Kelly-Hayes, M., Wolf, P.A. (2004) Dementia after stroke: the Framingham study. *Stroke.* 2004; 35: 1264-1268.

Jellinger KA. Criteria for the neuropathological diagnosis of dementing disorders: routes out of the swamp? *Acta Neuropathol.* 2009;117: 101–110.

Jeon Y-W, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology.* 2003;40:684–701.

Jiang B, Yao G, Yao C, Zhang J, Qiu E. Vascular Cognitive Impairment with No Dementia. *Neuropsychology: Brain Imaging, and Event-Related Potentials. Neurophysiology,* 2013;45(4).

Johnson JR. Scalp recorded P300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy. *Brain.* 1988; 111(Pt 6): 1517-29.

Jokinen H., Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, Mäntylä R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T. Medial temporal lobe atrophy and memory deficits in elderly stroke patients. *European journal of neurology.* 2004; 11: 825-832.

Jonas BS, Mussolino ME, Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom. Med.* 2000; 62: 463– 71.

Joutsiniemi SL. Comparison between electric evoked potentials, source dipole components and magnetic evoked fields elicited by noise/square-wave stimuli. *Acta Neurol Scand.* 1988;78(4):337-45.

Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, Erdinc E, Esel E. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *J Affect Disord.* 2003;73:283-7.

Karovský P, Streitová H, Klajblová H, Bare M, Daniel P, Rektor I: The impact of motor activity on intracerebral ERPs: P3 latency variability in modified auditory odd-ball paradigms involving a motor task, *Clinical Neurophysiology* 2003, 33, (4), 159-168.

Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB and L Scampini. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke,* Jul 1989; 20: 850 – 852.

Katada E, Sato K, Sawaki A, Dohi Y, Ueda R, Ojika K. Long-term effects of donepezil on P300 auditory event-related potentials in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003; 16(1): 39-43.

Katz DI, Alexander MP, Mandell AM. Dementia following strokes in the mesencephalon and diencephalon. *Arch Neurol.* 1987;44(11):1127-33.

Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-80.

Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M, Viinamaki H, Lehtonen J. Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord.* 2002;71:43-50.

Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, Shawky OA, Mohamed KA, Awad EM, et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:103–16.

Kiehl KA, Stevens MC, Laurens KR, Pearlson G, Calhoun VD, Liddle PF. An adaptive reflexive



processing model of neurocognitive function: supporting evidence from a large scale (n=100) fMRI study of an auditory oddball task. *Neuroimage*. 2005; 25(3):899-915.

Kirino E, Belger A, Goldma-Rakic P, McCarthy G. Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*. 2000; 20(17): 6612-6618.

Knight RR, Scabini D, Woods DL, Clayworth CC. Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*. 1989; 502:109-116.

Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, Apaydin H, Salviati A, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003;60:569–75.

Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984) *Neurology*. 1996;46:154–159.

Konno, S., Meyer, J.S., Terayama, Y., Margishivili, G.M., Mortel, K.F. (1997) Classification, diagnosis and tretment of vascular dementia. *Drugs Aginig*, 11, 361-73.

Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, Brusin E, Mononen H, Hiltunen P, et al. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101:202–8

Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, Brusin E, Mononen H, Hiltunen P, Sotaniemi KA, Suominen K, Myllylä VV. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2000 Mar;101(3):202-208.

Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am. J. Psychiatry* 1999;156: 438– 44.

Krishnan M. The effects of preexisting depression on cerebrovascular health outcomes in geriatric continuing care. *The Journals of Gerontology.: Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005; 60 (7): 915-9.

Kuperberg, G.R. Electroencephalography, event-related potentials, and magnetoencephalography. In: D.D. Dougherty, S.L. Rauch & J.F. Rosenbaum (Eds.) *Essentials of Neuroimaging for Clinical Practice*. 2008;117 – 127, Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.

Kwan LT, Reed BR, Eberling JL, Schuff N, Tanabe J, Norman D, Weiner MW, Jagust WJ: Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56: 809–814.

Ladurner G, Schimke H, Wranek U, Klimesch W. The value of P300 in the diagnosis of cognitive impairment in stroke. *Arch Gerontol Geriatr* 1990;10:1–8.

Lai C. L., Lin, R. T., Liou, L. M., and Liu, C. K. (2010). The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol*. 2010; 121: 194–199.

Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ. Neural activation during selective to subjective emotional responses. *Neuroreport*, 1997; 8: 3969-3672.

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust. *Am J. Psychiatry*, 1997a; 154: 926-933.

- Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001;32: 1979–83.
- Laurens, K. R., Kiehl, K. A., & Liddle, P. F. (2005). A supramodal network encompassing limbic, paralimbic, and frontal and parietal association cortices mediates goal-directed attention. *Human Brain Mapping*, 24, 35-49.
- Leskelä M, Hietanen M, Kalska H, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Erkinjuntti T. Executive functions and speed of mental processing in elderly patients with frontal or nonfrontal ischemic stroke. *Eur J Neurol*.1999;6(6):653-61.
- Levada OA; Trailin AV; Kvitka AL; Stolbinskaia OV. P300 potential parameters at the stages of formation of the subcortical vascular dementia in elderly. *Lik Sprava*. 2014; (1-2): 60-6.
- Levine DA, Haan MN, Langa KM, Morgenstern LB, Neuhaus J, Lee A, Lisabeth LD. Impact of gender and blood pressure on poststroke cognitive decline among older Latinos. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(7):1038-45.
- Leys, D., Henon, H, Mackowiak-Cordoliani, M.A., Pasquier, F. (2005) Poststroke dementia. *Lancet Neurology*, 4, 752-759.
- Leys, D., Pasquier, F. (1999) Hypertension arterielle et declin cognitif. *Rev. Neurol. (Paris)*, 155, 743-748.
- Leys, D., Pasquier, F., Parnetti, L. (1998) Epidemiology of vascular dementia. *Haemostasis*, 28, 134-150.
- Libon, D.J., Bogdanoff, B, Cloud, B.S. Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus and subcortical white matter alterations in alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1998; 20: 30-41.
- Libon DJ, Price, CC, Heilman KM, Grossman M. Alzheimer's "other dementia". *Cognitive and behavioral neurology*. 2006; 19: 112-116.
- Lin JH, Lin RT, Tai CT, Hsieh, CL, Hsiao, SF., Liu CK. Prediction of poststroke dementia. *Neurology*. 2003; 61: 343-348.
- Linden T, Skoog I, Fagerberg B, Steen, B, Blomstrand C. Cognitive impairment and dementia 20 month after stroke. *Neuroepidemiology*. 2004; 23: 45-52.
- Loeb C, Gandolfo C, Croce R, Conti M: Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke*. 1992; 23: 1225–1229.
- Longstretch, W.T.Jr., Bernick, C., Manolio, T.A., Bryan, N., Jurgreis, C.A., Price, T.R. (1998) Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of People. 1998; 55:(9).
- Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests1. *Neurology*. 1999;11(53):670–8.
- Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Apr;64(4):570-5.

Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC.. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 708– 14.

Maduerira, S., Guerreiro, M., Ferro, J.M. (2001) Dementia nad cognitive impairment three months after stroke. *Europian journal of neurology*. 2001; 8: 621-27.

Magliero A, Bashore TR, Coles MGH, Donchin E.: On the dependence of the P300 latency on stimulus evaluation precess. *Psychophzsiology*, 1984, 21:171-186.

Marie P. Des foyers lacunaires de desintegration et de differents autres etats cavitaires du cerveau. *Rev Med*. 1901;21:281–298.

McPherson, S.E., Cummings, J.L. Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition*, 1996;31:269-282.

Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS.Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*.1989;39(3):349-54.

Mesulam MM. *Principles of behaviour neurology*. Oxford University Press 2000: 48-49.

Meyer JS, Kawamura J, Terayama Y. White matter lesions in the elderly. *J Neurol Sci* 1992; 110:1.

Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93:8683–87.

Miller, EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*. 2001; 24, 167-202.

Miyake A, Friedman N P, Emerson M J, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 2000: 41: 49–100;

Mok, V., Chang, C., Wong, A., Lam, W. W. M., Richards Polly, S.; Wong, K. T. (2005) Neuroimaging determinant of cognitive performances in stroke associated with small vessel disease. *Journal of neuroimaging*. 2005; 15: 129-37.

Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*. 2008;7:246–255.

Moretti DV. The Contribution of EEG to the Diagnosis of DementiaJ. *Biomedical Science and Engineering*, 2014, 7, 546-562rgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer’s disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8: 753-763.

Morris PLP, Robinson RG, Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiatr Med* 1990;20:349-64.

Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A. Multicenter Standardized 18FFDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer’s Disease, and Other Dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390–8.

Naatanen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav Brain Sci*. 1990; 13:288.

Nandrino J., Massioui F. Temporal localization of the response selection processing stage. *International journal of psychophysiology*. 1995;19 (3):257-261

Nehra R, Grover S, Chetri D, Sood A, Das CP. P300 latency and neurocognitive functioning in recently diagnosed human immunodeficiency virus patients. *Indian J Psychol Med*. 2012;34(4):376-80.

Neshige R, Lueders H. Identification of a negative bitemporal component (N300) of the event-related potentials demonstrated by noncephalic recordings. *Neurology*, 1988, 38:1803-1805.

Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 387-91.

Norman DA, Shallice T. (1980) Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. Reprinted in the excellent M. Gazzaniga (ed) (2000) *Cognitive Neuroscience: A Reader*. Blackwell.

Novak GP, Ritter W, Vaughan HG, Wiznitzer M. Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephal clin Neurophysiol*, 1990, 75:755-775

Nyenhuis, D.L, Gorelick, P.B. (1998) Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Journal of the American Geriatric Society*, 46, 1437-1448.

Nyenhuis, D.L, Gorelick, P.B., Geenen, E.J., Gencheva, E., deToledo-Morrell, L. (2004) The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment no dementia (Vascular CIND). *Clinical Neuropsychologist*, 18, 41-49.

Nyenhuis, D.L., Gorelick, P.B., Freels, S., Garron, D. Cognitive and functional decline in African-Americans with VaD, AD and stroke without dementia. 2002; *Neurology*, 58, 56-61.

Nys GMS, van Zandvoort MJE, van der Worp HB, de Haan EHF, de Kort PLM, Kappelle LJ. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. *Journal of Neurological Sciences* 2004;228:27-33.

O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006; 14, 724-733.

O'Brien, J., Ames, D., Schweitzer, I., 1993. HPA axis function in depression and dementia: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1993; 8: 887– 98.

O'Brien, J.T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B. (2003) Vascular cognitive impairment. Summary of an International psychogeriatric association (IPA) meeting on "Vascular burden on the brain" held in Madrid in November 2001. *Lancet Neurology*. 2003; 2: 89-98.

O'Brien MD. Vascular dementia is underdiagnosed. *Arch Neurol*. 1988; 45, 797-8.

O'Donnell BF, Faux SF, McCarley RW, Kimble MO, Salisbury DF, Nestor PG. Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995; 52: 544–549.

O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones D.K, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *Journal of Neurology*,

Neurosurgery and Psychiatry. 2004;75: 441-447.

Očić G, Klinička neuropsihologija. Zavod za udžbenike Beograd 1998.

Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1983; 55: 416-426.

Oken BS. Endogenous event-related potentials. U: Chiappa KH, ed *Evoked potentials in clinical medicine*. Raven Press, New York, 1990, 563-592. Ed. 2

Ott, B.R., Saver, J.L. (1993) Unilateral amnesic stroke: six new cases and a review of literature. *Stroke*. 1993; 24: 1033-42.

Packard MG, Cahill L. Affective modulation of multiple memory systems. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2001. 11:752–56.

Packard MG, McGaugh JL. Inactivation of the hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem*. 1996; 65:65–72.

Packard MG, Teather LA. Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol. Learn. Mem*. 1998; 69:163–203.

Pavlović, M.D.(2002) Demencije:klinička dijagnostika. Beograd, Autor

Paller KA, McCarthy G, Wood CC. ERPs predictive of subsequent recall and recognition performance. *Biological Psychology*. 1988b. 26: 269-276.

Paller KA, Zola-Morgan S, Squire LR, Hillyard SA. P3 like brain waves in normal monkeys and in monkeys with medial temporal lesions. *Behavioral Neuroscience*. 1988a; 102(5): 714-725.

Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 1996; 27:1641 – 1646.

Pantoni L, Poggesi A, and Inzitari D. “The relation between white-matter lesions and cognition,” *Current Opin. Neurol.*, 2007; 20:390-397.

Park EJ, Han SI, and Jeon YW. “Auditory and visual P300 reflecting cognitive improvement in patients with schizophrenia with quetiapine: a pilot study,” *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat*. 2010; 34, (4): 674-680.

Parkin AJ, Ward J, Bindschaedler C, Squires EJ, Powell G. False recognition following frontal lobe damage: The role of encoding factors. *Cognitive Neuropsychology* 1999: 16, 243-265

Parnetti, L. Pathophysiology of vascular dementia and white matter changes. *Rev Neurol (Paris)*. 1999; 155: 754-8.

Parra MA, Lindsay Lorena Ascencio, Hugo Fenando Urquina, Facundo Manes and Agustín M. Ibáñez P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia *Front Neurol*. 2012 Dec 5;3:172.

Partanen J., Soininen H., Helkala E.-L, Kononen M., R. Kilpel/iinen R., and P. Riekkinen 2Relationship between EEG reactivity and neuropsychological tests in vascular dementia, *J Neural*

Transm.1997; 104:905-912.

Pasquier, F., Leys, D. (1997) Why are stroke patients prone to develop dementia? *Journal of neurology*. 1997; (244) 983-88.

Patel M, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:700–6.

Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci* 2005;2:147–54.

PatelM, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Clin Rehabil* 2003;17:158–66.

Pedelty L, Nyenhuis DL. Vascular cognitive impairment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006;8(3):243-50.

Pencipe, M., Ferreti, C., Casini, A.R., Santini, M., Giubilei, F., Culasso, F. Stroke disability and dementia: results of a population- based study. *Stroke*. 1997; 28, 531-36.

Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:1006–1018

Petrides M. Lateral frontal cortical contribution to memory. *The Neurosciences*. 1996; 8: 57 – 63

Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:878-85.16.

Pohjasvaara, T., Erkinjuntti, T., Ylikoski, R., Hietanen, M., Vataja, R., Kaste, M.(1998) Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*, 29, 75-81.

Pohjasvaara, T., Mantyla, R., Ylikoski, R., Kaste, M, Erkinjuntti, T. (2000a) Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDSAIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National institute of neurological disorders and stroke-association internationalne pour la recherche et l'enseignement en neurosciences. *Stroke*, 31, 2952-57.

Pohjasvaara, T., Mantyla, R., Salonen, O. (2000) MRI correlates of dementia after first clinical ischemic stroke. *Journal of neurology science*, 181, 111-17.

Poldrack RA, Clark J, Pare-Blagoev J, Shohamy D, Creso Moyano J, et al. Interactive memory systems in the human brain. *Nature*. 2001; 414:546–50.

Poldrack RA, Prabhakaran V, Seger C, Gabrieli JDE. Striatal activation during cognitive skill learning. *Neuropsychologia*. 1999; 13: 564–74.

Polich J, Howard L, Starr A: Effects of age on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation, and measurement, 1985, *J Gerontol.*; 40(6):721-6.

Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: An integrative review. *Biol Psychol*. 1995; 41: 103-146.



- Polich J, Ladish C, Bloom F. P300 in early Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1990; 77: 179-189.
- Polich J, Margala C. P300 and probability: comparison of oddball and single-stimulus paradigms. *International Journal of Psychophysiology*. 1997; 25(2): 169-176.
- Polich J, Squire LR. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephogr Clin Neurophysiol* 1993;86:408-17.
- Polich J: Probability and interstimulus interval effect on the P300 from auditory stimuli. *Int J Psychophysiology*, 1990 b, 10:163-170.
- Polich J: Frequency, intensity and duration as determinants of P300 from auditory stimuli, *J Clin Neurophysiol*, 1989; 6:277-286.
- Polich J: Meta-analysis of P300 normative aging studies, *Psychophysiology*, 1996; 33:334-53.
- Polich J: P300 in clinical applications: meaning, method and measurement. *Am J EEG Technol*, 1991, 31:201-231
- Polich J: Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephal clin neurophysiol*, 1987, 68:311-320.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118:2128-48.
- Potter DD, Jory SH, Bassett MRA, Barrett K, Mychalkiw W. Effect of mild head injury on event-related potential correlates of Stroop task performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8:828-37.
- Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ. Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiological data. *Neurology*. 2005; 65: 376-382.
- Rasquin SM, Verhey FR, Lousberg R, Winkens I, Lodder J. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. *J Neurol Sci* 2002;203-204:115-9.
- Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, Lousberg R, Lodder J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1562-7.
- Rasquin, S.M., van Oostnbrugge, R.J., Verhey, F.R., Lodder, J. (2007) Vascular mild cognitive impairment is highly prevalent after lacunar stroke but does not increase over time: a 2 year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24: 396-401.
- Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ: Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol*. 2004; 561: 1545-1550.
- Reed BR, Mungas DM, Kramer JH. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007; 130: 731-739.
- Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7:915-926.
- Regan, D., *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in*

Science and Medicine. Elsevier, New York, 1989, 672 pp.

Reichman WE, Coyne AC. Depressive symptoms in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol* 1995; 8: 96– 9.

Reinvang I, Nordby H, Nielsen CS. Information processing deficits in head injury assessed with ERPs reflecting early and lateprocessing stages. *Neuropsychologia* 2000; 38:995-1005.

Reitz C, J. Luchsinger, M. X. Tang, and R. Mayeux, "Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia," *Neurology*. 2005; 65: 687-875.

Rice M., Warren S., Betz S., Language symptoms of developmental language disorders: An overview of autism, Down syndrome, fragile X, specific language impairment, and Williams syndrome, *Applied Psycholinguistics* . 2005: 26 (1): 7-27.

Rietdijk W. Franken I., Thurik R. Internal Consistency of Event-Related Potentials Associated with Cognitive Control: N2/P3 and ERN/Pe. *PloS One*. 2014;17:9(7).

Rincon F, Wright CB. Vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(1):29-36.

Ritter W, Paavilainen P, Lavikainen J, Reinikainen K, Alho K, Sams M, et al. Event-related potentials to repetition and change of auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:306–21.

Roberts MA, McGeorge AP, and Caird FI. Electroencephalography and computerised tomography in vascular and non-vascular dementia in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978; 41(10): 903–906.

Robinson R. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2006

Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al. A two year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983;14:736-44

Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, MacKnight C, Gauthier S, Kertesz A, et al. Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) cohort study. *J Neurol Sci*. 2007;252:106–12.

Rockwood K, Howard K, C. MacKnight, and S. Darvesh, "Spectrum of disease in Vascular cognitive impairment," *Neuroepidemiology*, 18, No. 5, 248-254 (1999).

Rockwood K., Awalt E., Carver, D., MacKnigh, C. Feasibility and measurement properties of the functional reach and the timed up and go tests in the Canadian study of health and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2000; 55, 70.

Rockwood, K., Black, S.E., Song, X., Hogan, D.B., Gauthier, S., MacKnight, C., Vandorpe, R. (2006) Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study. *Journal of Neurol Sciences*, 240, 7-14.

Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D.B., MacKnight, C., McDowell, I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology*. 2000B;54(2):447-51.

Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:7–10.

Roman GC. Vascular Dementia: Distinguishing Characteristics, Treatment, and Preventio. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2003; 51,(5)296–304.

Roman, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., Amaducci, L., Orgogozo, J.M., Brun, A., Hofman, A. Vascular dementia: Diagnostic criteria for reserch studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. 1993; *Neurology*, 43, 250-260.

Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogoz JM, Lopez-Pousa S, Arizaga R, Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of Neurological Science.* 2004; 226, 81-7.

Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke.* 2003;34:1581–1585.

Rosen I, Gustafson L, Risberg J. Multichannel EEG frequency analysis and somatosensory-evoked potentials in patients with different types of organic dementia. *Dementia* 1993;4:43–9.

Rosenberg C, Nudleman K, Starr A. Cognitive evoked potentials (P300) in early Huntington's disease. *Arch Neurol.* 1985; 42:984–7.

Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Li CY, Curb JD, et al. Characterization of risk factors for vascular dementia. The Honolulu Asia Aging Study. *Neurology.* 1999;53:337–343.

Royall, D.R., Roman, G.C. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology.* 2000; 55: 604-604.

Rugg M, Curran T. Event-related potentials and recognition memory, 2007, trends in cognitive sciences Volume 11, Issue 6, p251–257

Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging.* 2001 Jul-Aug;22(4):575-80.

Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ 2003 Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia.* 2003; 46:940–948

Sacco, R., Craig, H., Lipset, M.P.H. (1995) Stroke risk factors: Identification and modification. U: Fisher M (ed) *Stroke therapy* (p. 1-28) London, Butterworth-Heineman.

Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Berman K, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:275–83.

Salacyk KJ, Hayes MH, Beiser A, Nguyen AH, Brady SM, Kase CS, Wolf PA. Depressive Symptoms and Risk of Stroke. The Framingham Study. *Stroke* 2007;38:16-21.

Savić Č, Belkić K: Kognitivno evocirani potencijali: klinička primena u psihijatriji i neurologiji, Službeni list : SRJ, Beograd, 1998.

Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, Freidl W, Niederkorn K, Lechner H, Magnetic Resonance Imaging Signal Hyperintensities in the Deep and Subcortical White Matter A Comparative Study Between Stroke Patients and Normal Volunteers Arch Neurol. 1992;49(8):825

Schmidt WP, Roesler A, Kretschmar K, Ladwig KH, Junker R, Berger K. Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. Journal Of The American Geriatrics Society 2004;52:1045-50

Segalowitz SJ, Bernstein DM, Lawson S: P300 event-related potential decrements in well-functioning university students with mild head injury, Brain and Cognition, 2001, 45 (3), 342-356.

Semnic DM. Disegzekutivni sindrom kod vaskularnih demencija. Doktorska teza, Novi Sad; Medicinski fakultet UNS 2008.

Serrano, J. Domingo, E. Rodríguez-García, et al., "Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study," Stroke. 2007; 38(1): 105-110.

Shallice T, Burgess P. Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In: Levin H S, Eisenberg HM, and Benton AL. (Eds.), 1991. Frontal lobe function and dysfunction(pp.125–138). New York: Oxford University Press;

Shallice T. From neuropsychology to mental structure. New York, 1988: Cambridge University Press.

Silbert L, Dodge H, Perkins L, Sherbakov L, Lahna D, Erten-Lyons D, Woltjer R, Shinto L, Kaye J Trajectory of white matter hyperintensity burden preceding mild cognitive impairment. Neurology 2012;79:741-47

Simson R, Vaughan HG, Ritter W The scalp topography of potentials in auditory and visual discrimination tasks. Electroenceph. Clin. Neurophysiol, 1977; 42:528-535.

Skoog I, Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L.A., Nilsson, L., Persson, G., Oden, A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet. 1996; 347: 1141-45.

Sloan EP, Fenton GW. EEG power spectra and cognitive change in geriatric psychiatry: a longitudinal study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993;86:361.

Small GW. The role of neuroimaging in the diagnosis of vascular dementia. Acta Neurologica Scandinavica Supplement. 2002; 178: 10-14.

Smith E, Halgren E, Sokolik M. The intracranial topography of the P3 event related potential elicited during auditory oddball. Electroencefal clin Neurophysiol, 1990, 76: 235-248.

Smith E, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. Science. 1999; 283(5408):1657-61.

Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. Neurology. 2007;68(10):751-6.

Sorbi S., Hort J., Erkinjuntti T., Fladby T., Gainotti G., Gurvit H., et al. (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur. J. Neurol.

19, 1159–1179.

Spalletta G, Guida D, De angelis D, et al. Predictors of cognitive level and depression severity are different in patients with left and right hemispheric stroke within the first year of illness. *J Neurol* 2002;249 (11 Suppl):1541-51.

Squires NK, Squires KC, Hillyard SA: Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephal clin Neurophysiol*, 1975, 38:387-401.

Stahlhut L, Grottemeyer K, Husstedt I, Evers S The impact of stroke on cognitive processing — A prospective event-related potential study, *Journal of the Neurological Sciences* 339 (2014) 157–163

Stamenović J, Đurić C, Đorđević Γ, Đurić B. The correlation between neuropsychological and neurophysiological parameters in early stages of Parkinson's disease. *Facta universitatis* 2005; 12 (2) 104 – 112.

Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. *Arc Gen Psychiatr* 1988;45:247-52

Starr JM, S A Leaper, A D Murray, H A Lemmon, R T Staff, I J Deary, L J Whalley. Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003.

Stephan B.C., Matthews F.E., Khaw K.T., et al., Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND), *Alzheimer's Res. Ther.*, 2009;1, 1-9.

Stephens, S., Kenny, R.A., Rowan, E., Allan, L., Kalaria, R.N., Bradbury, M., Ballard, C.G. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*.2004; 19: 1053-1057.

Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2007 Jan;64(1):103-7.

Streitova H, Rektor I, Kubova D, Bares M, Hortova H. Activity of the gyrus cinguli in the movement preparation and performance and in the cognitive functions. A SEEG study of readiness potentials, movement accompanying potentials, CNV and P3. *Parkinsonism Rel Disord*. 1999;5:122.

Strub RL. Frontal lobe syndrome in patient with bilateral globus pallidus lesions. *Arch Neurol* 1989; 46:1024-1027

Stuss D T, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research* 2000: 63: 289–298.

Stuss D T, and Levine B. Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology* 2002: 53: 401–433.

subcortical stroke. *Stroke* 2004;35:1935–40

Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150:1806–12.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*.

1965; 150: 1187-1188.

Sze G, De Armond SJ, Brant-Zawadzki M., Davis RL, Norman D, Newton TH. Foci of MRI signal (pseudo lesions) anterior to the frontal horns: histologic correlations of a normal finding. *AJR. Am. J. Roentgenol* 1986; 147: 331– 7

Szelies B, Mielke R, Grond M, Heiss WD. P300 in Alzheimer's disease: relationships to dementia severity and glucose metabolism. *J Neurol Sci.* 1995 May;130(1):77-81.

Tachibana H, Takeda M, Sugita M. Short-latency somatosensory evoked potential and event-related potential in patients with multiple cerebral infarcts. *Int J Neurosci.* 1991 Nov;61(1-2):1-8.

Tachibana H, Toda K, Sugita M. Event-related potentials in patients with multiple lacunar infarcts. *Gerontology* 1992;38:322±9.

Tang, W.K., Chan, S.S., Chiu, H.F., Ungvari, G.S., Wong, K.S., Kwok, T.C., Mok, V., Wong, K.T. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke.* 2004; 35:930-935.

Tang, W.K., Chan, S.S., Chiu, H.F., Ungvari, G.S., Wong, K.S., Kwok, T.C., Mok, V., Wong, K.T. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. 2004; *Stroke*, 35, 930-935.

Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in hospitalized cohort. *Ann Neurol* 1993;33:568-75

Tatemichi, T.K., Desmond, D.W., Mayeux, R., Paik, M., Stern, Y., Sano, M., Remien, R. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology.* 1992; 42: 1185-1193.

Tatemichi, T.K., Paik, M., Bagiella, E., Desmond, D.W., Pirro, M., Hanzava, L.K. (1994) Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke*, 25, 1915-1919.

Tierny, M.C., Black, S.E., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nadon, G., Chui, H.C. (2001) Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, 58, 1654-1659

Tournier-Lasserre, E., Joutel, A., Melki, J., Weissenbach, J., Lathrop, G.M., Mas, J.L., Cabanis, E.A., Baudrimont, M, Maciazek, J. (1993) Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics*, 3, 256-259.

Tranel D, Hyman BT. Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. *Arch Neurol*, Mar 1990; 47: 349 - 355.

Trinka E, Unterrainer J, Staffen W, Löscher NW, Ladurner G. Delayed visual P3 in unilateral thalamic stroke. *Eur J Neurol* 2000;7:517–22

Udaka F, Sawada H, Kameyama M: White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlation. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 411–415.

Umbricht DSG, Bates JA, Lieberman JA, Kane JM, Javitt DC. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;59: 762–772.



Van der Stelt O, Belger A. Application of Electroencephalography to the Study of Cognitive and Brain Functions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2007; vol. 33 no. 4 pp. 955–970.

Van der Stelt O, Frye J, Lieberman JA, Belger A. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:237–248.

Van der Stelt O, Lieberman JA, Belger A. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;77:309–320.

Van Deursen, J. A., Vuurman, E. F., Smits, L. L., Verhey, F. R., and Riedel, W. J. Response speed, contingent negative variation and P300 in Alzheimer's disease and MCI. *Brain Cogn*. 2009, 592–599.

Van Gijn J. Leukoaraiosis and vascular dementia. *Neurology* 1998; 51 (suppl3):3.

Van Harten B, Laman DM, van Duijn H, Knol DL, Stam CJ, Scheltens P, Weinstein HC: The auditory oddball paradigm in patients with vascular cognitive impairment: a prolonged latency of the N2 complex. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, 21:322-327.

Van Straaten EC, Scheltens P, and Barkhof F. "MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia," *J. Neurol.Sci*. 2004; 226, Nos. 1/2, 9-12.

Van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991; 114: 761– 74.

Van Zandvoort MJ, De Haan EH, Kappelle LJ. Chronic cognitive disturbances after a single supratentorial lacunar infarct. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001; 14: 98–102.

Van Zandvoort MJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Haan EHF: Cognitive deficits and changes in neurometabolites after a lacunar infarct. *J Neurol*. 2005; 252: 183–190.

Vandierendonck A. Executive functions and task switching. *Psychologica Belgica* 2000; 40: 211–226.

Vaughan, H.G. Jr., Ritter, W., Simson, R. Topographic analysis of auditory event-related potentials. in: *Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain: Electrical Potentials, Behaviour and Clinical Use*. Progress in Brain Research. Vol. 54. Elsevier, Amsterdam; 1980:279–285

Villardita, C. Alzheimer's disease compared with cerebrovascular dementia: neuropsychological similarities and differences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1993; 87, 299-308.

Volpe BT, Petito CK. Dementia with bilateral medial temporal lobe ischemia. *Neurology*, 1985; 35:1793-1787.

W. B. Liu, Q. Z. Chen, H. M. Yin, et al., "Event-related potentials P300 with memory function and psychopathology in first-episode paranoid schizophrenia," *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011; 40, No. 6, 647-652.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL. Contingent negative variation: an electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*. 1964; 203: 380-384.

Wang H, Wang Y, Wang D, Cui L, Tian S, Zhang Y. Cognitive impairment in Parkinson's disease revealed by event-related potential N270. *J Neurol Sci* 2002;194:49-53.

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Li M, Takahashi T, Suzuki Y, Shimamura M, Hasegawa O. Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, striatonigral degeneration, and Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247:356-63.

Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the elderly). *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 553 – 61.

Weber AE, Gandelman-Marton R, Klein C, Rabey J. The clinical use of P300 event-related potentials for the evaluation of cholinesterase inhibitors treatment in demented patients. *J Neural Transm.* 2003; 110: 659-669.

Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, Renshaw PF 2008 The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia* 51:417–425

Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, Renshaw PF 2008 The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia* 51:417–425

Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Østbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology.* 2001;57(4):714-6.

Wessels AM, Rombouts SA, Remijnse PL, Boom Y, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ, Snoek FJ 2007 Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia* 20:1763–1769

Woo, J., Kay, R., Yuen, Y.K., Nicholls, M.G. Factors influencing longterm survival and disability among three month stroke survivors. *Neuroepidemiology.* 1992; 11, 143-150.

World Health Organisation The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Switzerland:WHO clinical determinants. *Cerebrovascular diseases.* 1992; 23, 408-416.

Yamagata S, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke. *Stroke* 2004;35:1935–40.

Yamaguchi S: Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. *Clinical Neurophysiology.* 2003; 111, (2), 195-203.

Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S. Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* 1992; 23:1673±1677

Zelazo PD, Carter A, Reznick J S, Frye D. Early development of executive function: A problemsolving framework. *Review of General Psychology* 1997;1: 198–226

Zhao J, Tang H, Sun J, Wang B, Chen S, Fu Y. Analysis of cognitive dysfunction with silent cerebral infarction: a prospective study in Chinese patients. *Metab Brain Dis.* 2012 Mar;27(1):17-22.

Zhao Q. L., Zhou Y., Wang Y. L., Dong K. H., Wang Y. J. A new diagnostic algorithm for vascular

cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. Chin. Med. J. Engl. 2010; 123, 311–319.

Zimpfer D, Czerny M, Schuch P, Fakin V, Madl C, Wolner V, Grimm V. Long-Term Neurocognitive Function After Mechanical Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Surg. 2006;81:29-33.

Zinn S, Dudley TK, Bosworth HB, Hoenig HM, Duncan PW, Horner RD. The effect of poststroke cognitive impairment on rehabilitation process and functional outcome Arch Phys Med Rehabil. 2004;85:1084-90

Živković M, Šternić N, Kostić V. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.

# ПРИЛОЗИ

- Анкетни лист 1, 2, 3
- BDI
- STAI-S
- STAI-T
- WMS
- MMSE
- NIHSS
- BI
- SF- 36

Anketni list br. 1

<b>OPŠTI PODACI</b>
---------------------

Redni broj pacijenta : \_\_\_\_\_

Uputna DG : \_\_\_\_\_

Završna DG: \_\_\_\_\_

IME I PREZIME PACIJENTA:

\_\_\_\_\_

Datum rođenja / godine života:

\_\_\_\_\_

Zanimanje:

\_\_\_\_\_

Adresa i broj telefona:

\_\_\_\_\_

Prezime i ime bračnog druga/ deteta /staratelja :

\_\_\_\_\_

Adresa i broj telefona:

\_\_\_\_\_

DATUM I VREME TESTIRANJA:

I: \_\_\_\_\_

II: \_\_\_\_\_

<b>SOCIO-DEMOGRAFSKE I ANAMNESTIČKI PODACI</b>
--

- **Pol:** 1. Ženski 2. Muški
- **Godine života:** 1. 45 -50 2. 50-55 3. 55-60 4. 60-65 5. >65
- **Bračni status:** 1. oženjen 2. neoženjen / razveden
- **Školska sprema:** 1. osnovna 2. srednja 3. viša/visoka
- **Ranije bolesti**
  1. Hipertenzija
  2. Dijabetes
  3. Hiperlipoproteinemija
  4. Gojaznost
  5. Kardijalna oboljenja
  6. Hronične opstruktivne bolesti pluća
  7. Maligna oboljenja
- **Štetne navike:**
  1. Negativna anamneza
  2. Pušenje cigareta
  3. Alkoholizam
  4. Narkomanija





## DIJAGNOSTIKA

- **Neuroradiološka DG**

1. CT \_\_\_\_\_

2. MRI \_\_\_\_\_

- **Dopler sonografsko ispitivanje**

1. DOPPLER KAROTIDA:

- ACI dex.

- ACI sin.

- ACI bil.

1. uredan nalaz
2. difuzna ateromatoza
3. stenoza
4. okluzija

2. TCD VERTEBRO - BAZILARNOG SLIVA:

- AV dex.

- AV sin.

- AB

1. uredan nalaz
2. difuzna ateromatoza
3. stenoza
4. okluzija

### **BEKOVA SKALA (BECK DEPRESSION INVENTORY-BDI)**

U ovom upitniku date su grupe različitih stanja. Pažljivo pročitajte svaku. Zatim izaberite jedno stanje iz svake grupe koje najbolje opisuje kako ste se osećali **prošle nedelje uključujući i danas**. Zaokružite broj pored stanja koje ste izabrali. Ukoliko vam u nekoj grupi podjednako odgovara nekoliko stanja, zaokružite svako od njih. **Prethodno obavezno pročitajte svako stanje iz svake grupe pre nego što se odlučite.**

- 1) 0 Nisam tužan.  
1 Tužan sam.  
2 Tužan sam sve vreme i ne mogu da se otresem toga.  
3 Toliko sam tužan ili nesrećan da to ne mogu da podnesem.
- 2) 0 Nisam posebno obeshrabren u odnosu na budućnost.  
1 Obeshrabren sam u odnosu na budućnost.  
2 Osećam da nemam čemu da se nadam.  
3 Osećam da mi je budućnost beznadežna i da stvari ne mogu da se poprave.
- 3) 0 Ne osećam se promašeno.  
1 Osećam da sam promašio više nego prosečan čovek.  
2 Kad razmišljam o svom životu, sve što vidim je mnoštvo promašaja.  
3 Osećam da sam potpuno promašen čovek.
- 4) 0 Osećam zadovoljstvo u svemu kao i ranije.  
1 Ne uživam više u stvarima kao ranije.  
2 Više nema pravog zadovoljstva ni u čemu.  
3 Osećam nezadovoljstvo i dosadu u svemu.
- 5) 0 Ne osećam neku posebnu krivicu.  
1 Osećam krivicu dosta često.  
2 Uglavnom se osećam krivim.  
3 Osećam krivicu stalno.
- 6) 0 Ne osećam da sam kažnjen.  
1 Osećam da ću možda biti kažnjen.  
2 Očekujem da budem kažnjen.  
3 Osećam da sam kažnjen.
- 7) 0 Ne osećam da sam razočaran sam sobom.  
1 Razočaran sam samim sobom.  
2 Zgađen sam samim sobom.  
3 Mrzim samog sebe.
- 8) 0 Ne osećam da sam gori od drugih.  
1 Kritičan sam u odnosu na svoje slabosti i greške.  
2 Stalno krivim sebe zbog svojih grešaka.  
3 Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodi.
- 9) 0 Ne razmišljam da se ubijem.  
1 Razmišljam o samoubistvu, ali to ne bih učinio.  
2 Voleo bih da se ubijem.  
3 Ubio bih se da imam prilike to da učinim.
- 10) 0 Ne plačem češće nego obično.  
1 Plačem više nego ranije.  
2 Stalno plačem.  
3 Ranije sam mogao da plačem, ali sada više ne mogu, iako osećam potrebu.

- 11) 0 Ne osećam da sam razdražljiviji nego obično.  
 1 Razdražljiv sam i uznemirim se lakše nego pre.  
 2 Neprekidno sam razdražen.  
 3 Više me uopšte ne iritiraju stvari koje su me ranije iritirale.
- 12) 0 Nisam izgubio interesovanje za druge ljude.  
 1 Manje se interesujem za druge ljude nego ranije.  
 2 Uglavnom sam izgubio interesovanje za druge ljude.  
 3 Potpuno sam izgubio interesovanje za druge ljude.
- 13) 0 U stanju sam da donosim odluke kao i ranije.  
 1 Odlazem donošenje odluka češće nego ranije.  
 2 Imam većih poteškoća u donošenju odluka nego ranije.  
 3 Uopšte nisam više u stanju da donosim odluke.
- 14) 0 Ne osećam da izgledam lošije nego pre.  
 1 Zabrinut sam da izgledam staro i neprivlačno.  
 2 Osećam stalne promene u svom spoljašnjem izgledu koje me čine neprivlačnim.  
 3 Verujem da sam ružan.
- 15) 0 Mogu da radim dobro kao i ranije.  
 1 Moram da uložim poseban napor da bih nešto započeo.  
 2 Moram da uložim veoma mnogo napora da bih bilo šta uradio.  
 3 Uopšte nisam u stanju da radim.
- 16) 0 Spavam dobro kao i obično.  
 1 Ne spavam više tako dobro.  
 2 Budim se sat-dva ranije nego obično i teško mi je da ponovo zaspim.  
 3 Budim se nekoliko sati ranije nego obično i više nisam u stanju da zaspim.
- 17) 0 Ne zamaram se više nego obično.  
 1 Lakše se zamaram nego ranije.  
 2 Zamara me gotovo sve što radim.  
 3 Suviše sam umoran da bih bilo šta radio.
- 18) 0 Apetit mi nije slabiji nego obično.  
 1 Apetit mi nije više tako dobar kao pre.  
 2 Imam vrlo slab apetit.  
 3 Uopšte više nemam apetit.
- 19) 0 U poslednje vreme nisam izgubio mnogo na težini ( ili uopšte nisam) .  
 1 Izgubio sam više od 2,5 kg.  
 2 Izgubio sam više od 5 kg.  
 3 Izgubio sam više od 7,5 kg.
- 20) 0 Ne brinem o svom zdravlju više nego obično.  
 1 Zabrinjavaju me telesni simptomi, kao što su razni bolovi, loše varenje, zatvor.  
 2 Veoma me brine moje fizičko stanje, tako da mi je teško da mislim o drugim stvarima.  
 3 Toliko me brine moje fizičko stanje, da ni o čemu drugom ne razmišljam.
- 21) 0 Nisam primetio da se u poslednje vreme manje interesujem za seks.  
 1 Manje sam zainteresovan za seks nego pre.  
 2 Mnogo manje se interesujem za seks.  
 3 Potpuno sam izgubio interesovanje sa seks.

## SPIELBERGEROV TEST ANKSIOZNOSTI 1 (STAI-S)

U ovom upitniku je dato nekoliko iskaza kojima su ispitanici opisivali sebe. Pročitajte svaki iskaz i obeležite krstićem u odgovarajućem polju sa desne strane kako se **u ovom trenutku osećate**. Nema tačnih i netačnih odgovora. Ne zadržavajte se predugo ni na jednom iskazu, ali dajte odgovor koji vam se čini da najbolje opisuje vaše trenutno stanje ili osećanje.

	Nimalo	Pomalo	Umereno	Veoma
1. Osećam se smireno.	1	2	3	4
2. Osećam se sigurno.	1	2	3	4
3. Napregnut sam.	1	2	3	4
4. Osećam sažaljenje.	1	2	3	4
5. Sve mi ide od ruke.	1	2	3	4
6. Uznemiren sam.	1	2	3	4
7. Trenutno brinem zbog mnogih nedaća.	1	2	3	4
8. Odmoran sam.	1	2	3	4
9. Napet sam.	1	2	3	4
10. Osećam unutrašnje zadovoljstvo.	1	2	3	4
11. Samouveren sam.	1	2	3	4
12. Nervozan sam.	1	2	3	4
13. Ne drži me mesto.	1	2	3	4
14. Prenapregnut sam.	1	2	3	4
15. Opušten sam.	1	2	3	4
16. Zadovoljan sam.	1	2	3	4
17. Zabrinut sam.	1	2	3	4
18. Prenapregnut sam i čangrizav.	1	2	3	4
19. Veseo sam.	1	2	3	4
20. Prijatno mi je.	1	2	3	4

## SPIELBERGEROV TEST ANKSIOZNOSTI 2 (STAI-T)

U ovom upitniku je dato nekoliko iskaza kojima su ispitanici opisivali sebe. Pročitajte svaki iskaz i obeležite krstićem u odgovarajućem polju sa desne strane kako se **generalno osećate**. Nema tačnih i netačnih odgovora. Ne zadržavajte se predugo ni na jednom iskazum, ali dajte odgovor koji vam se čini da najbolje opisuje vaše trenutno stanje ili osećanje.

	Nimalo	Pomalo	Umereno	Veoma
1. Osećam se prijatno.	1	2	3	4
2. Brzo se umaram.	1	2	3	4
3. Lako zaplačem.	1	2	3	4
4. Voleo-la bih da budem srećan kao što su i drugi.	1	2	3	4
5. Propuštam prilike, jer ne mogu dovoljno brzo da se odlučim.	1	2	3	4
6. Odmoran sam.	1	2	3	4
7. Miran sam, opušten i sabran.	1	2	3	4
8. Osećam da mi se teškoće nagomilavaju, te ne mogu da ih prevaziđem.	1	2	3	4
9. Brinem previše oko nečega što nije zapravo bitno.	1	2	3	4
10. Srećan sam.	1	2	3	4
11. Primam sve k srcu.	1	2	3	4
12. Nedostaje mi samopouzdanja.	1	2	3	4
13. Osećam se bezbedno.	1	2	3	4
14. Trudim se da izbegavam krize i teškoće.	1	2	3	4
15. Tužan sam.	1	2	3	4
16. Zadovoljan sam.	1	2	3	4
17. Neke nebitne misli mi prolaze kroz glavu i brinu me.	1	2	3	4
18. Razočarenja primam toliko lično, da ne mogu da ih izbacim iz glave.	1	2	3	4
19. Stabilna sam osoba.	1	2	3	4
20. Upadam u stanje napetosti ili "frke" kada razmišljam o svojim skorašnjim brigama ili poslovima.	1	2	3	4



# WECHSLEROVA SKALA PAMĆENJA (WECHSLER MEMORY SCALE-WMS)

Forma I&II

IME I PREZIME: \_\_\_\_\_

Datum ispitivanja: \_\_\_\_\_ POL: M Ž

Datum rođenja: \_\_\_\_\_

SUBTEST	BODOVI:	STAROST	POPRAVAK
OPŠTA POUČENOST	_____	20-24	33
ORJENTISANOST	_____	25-29	34
MENTALNA KONTROLA	_____	30-34	36
BROJEVI	_____	35-39	38
LOGIČKO PAMĆENJE	_____	40-44	40
ASOCIJATIVNO PAMĆENJE	_____	45-49	42
VIZUELNE REPRODUKCIJE	_____	50-54	44
	TOTAL= _____	55-59	46
		60-64	48
	TOTAL+POPRAVAK = _____		

KOEFICIJENT PAMĆENJA= \_\_\_\_\_

## 1. OPŠTA POUČENOST

- |                                   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|
| 1. Koliko godina imate?           | 1 | 0 |
| 2. Kada ste rođeni?               | 1 | 0 |
| 3. Gde ste rođeni?                | 1 | 0 |
| 4. Koji je glavni grad Srbije?    | 1 | 0 |
| 5. Koji je glavni grad Crne Gore? | 1 | 0 |
| 6. Ko je predsednik Srbije?       | 1 | 0 |

LIČNA POUČENOST ( 1-3) = \_\_\_\_\_ NEOBIČNI ODGOVORI (Verbativ): \_\_\_\_\_

OPŠTA POUČENOST (4 -6) = \_\_\_\_\_

UKUPNO ( max. 6) = \_\_\_\_\_

## 2. ORJENTISANOST:

- |  |   |   |
|--|---|---|
| 1. Koja je godina ?                          | 1 | 0 |
| 2. Koji je mesec ?                           | 1 | 0 |
| 3. Koji je dan ?                             | 1 | 0 |
| 4. Kako se zove prostor u kome se nalazimo ? | 1 | 0 |
| 5. U kom smo gradu ?                         | 1 | 0 |

NEPOSREDNA VREMENSKA ORJENTISANOST (1-3) = \_\_\_\_\_

PROSTORNA ORJENTISANOST (4-5) = \_\_\_\_\_

UKUPNO (max. 5) = \_\_\_\_\_ NEOBIČNI ODGOVORI (Verbativ): \_\_\_\_\_

## 3. MENTALNA KONTROLA

1. 20, 19, 18.....1

1-10 s. 3 boda

11-30 s. 2 boda

sa greškom 11-30 s. 1 bod

2. A, B, C.....

1-10 s. 3 boda

11-30 s. 2 boda

sa greškom 11-30 s. 1 bod

3. 1,4 7, .....40

1-20 s. 3 boda

21-45 s. 2 boda

sa greškom 21-45 s. 1 bod

UKUPNO (max. 9) = \_\_\_\_\_

#### 4. PAMĆENJE BROJEVA

I UNAPRED

4. 4-6-3-9 \_\_\_\_\_

5. 4-2-7-3-1 \_\_\_\_\_

8-5-9-1-3 \_\_\_\_\_

6. 6-1-9-4-7-3 \_\_\_\_\_

3-8-5-7-2-1 \_\_\_\_\_

7. 3-1-2-9-3-6-5 \_\_\_\_\_

4-7-2-9-5-3-6 \_\_\_\_\_

8. 5-8-1-9-2-6-4-7 \_\_\_\_\_

7-3-8-5-7-2-9-1 \_\_\_\_\_

9. 8-3-9-5-2-1-7-4-2 \_\_\_\_\_

1-7-3-8-5-2-4-5-9 \_\_\_\_\_

II UNAZAD

3. 2-6-3 \_\_\_\_\_

4. 3-2-7-9 \_\_\_\_\_

2-4-1-7 \_\_\_\_\_

5. 1-5-2-8-6 \_\_\_\_\_

6-4-9-2-5 \_\_\_\_\_

6. 5-3-9-4-1-8 \_\_\_\_\_

9-3-7-4-5-2 \_\_\_\_\_

7. 3-1-2-9-3-6-5 \_\_\_\_\_

8-3-6-2-5-9-1 \_\_\_\_\_

UKUPNO (max. 7) = \_\_\_\_\_

UKUPNO (max. 8) = \_\_\_\_\_

TOTAL (max. 15) = \_\_\_\_\_

#### 5. LOGIČKO PAMĆENJE

PRIČA A:

U prošloj noći / je u Kraljevu / veliki požar / uništio / tri/ kuće / u centru grada/. Sedamnaest / porodica je ostalo bez krova /. Šteta iznosi preko 2 miliona dinara/. Bilo je iteško / ranjenih /. Jedan od vatrogasaca / koji je spasao / iz zapaljene zgrade / dva / deteta /, stara četiri / i pet godina /, bio je teško opečen / po grudima /, rukama / i licu /.

---

---

---

---

UKUPNO (max.23) = \_\_\_\_\_

PRIČA B:

U nedelju / uveče / veliki / jugoslovenski brod /lovćen / blizu Igala / naleteo je na minu /. Zbog oluje /, velikog vihora / i mraka / jedva se spasilo / šezdeset putnika /, među kojima je bilo i osamnaest žena /. Čamce / za spasavanje / prevrtalo je kao zapušače / po / uzburkanom / moru /. Nekim italijanskim / brodom / tek kasno u noć/ odvezli su ih / preko Prevlake / u luku /.

---

---

---

---

UKUPNO (max.23) = \_\_\_\_\_

TOTAL (A+ B/2) = \_\_\_\_\_

<b>MINI MENTAL TEST (MMSE)</b>	<b>TEST I</b>	<b>TEST II</b>
<b>1. ORIJENTACIJA U VREMENU</b> Koja je godina, godišnje doba, mesec, dan, datum? <i>(1 poen za svaki tačan odgovor, maksimalno 5 poena)</i>		
<b>2. ORIJENTACIJA U PROSTORU</b> Gde se nalazimo: država, pokrajina, grad, bolnica, sprat? <i>(1 poen za svaki tačan odgovor, maksimalno 5 poena)</i>		
<b>3. PAMĆENJE :</b> Imenovanje tri objekta. Ispitanik treba odmah da ponovi sva tri. <i>(1 poen za svaku tačnu reč, maksimalno 3 poena)</i>		
<b>4. PAŽNJA I RAČUNANJE:</b> serijsko oduzimanje za po 7, počevši od 100 Traži se 5 uzastopnih odgovora: 93, 86, 79, 72, 65 <i>(1 poen za svaku tačan odgovor)</i>		
<b>5. UPAMĆIVANJE</b> Da kaže tri upamćene reči iz predhodnog zadatka <i>(1 poen za svaki tačan odgovor)</i>		
<b>6. GOVORNI TEST</b> Imenovanje: olovka, sat <i>(2 poena)</i>		
<b>7. PONAVLJANJE:</b> "Bez, ako, ili, ali" ili "Prvo srpsko parobrodarsko društvo" <i>(1 poen)</i>		
<b>8. IZVRŠAVANJE TROSTRUKOG NALOGA:</b> "Uzmite papir desnom rukom, savijte ga na pola i stavite na pod" <i>(3 poena)</i>		
<b>9. RAZUMEVANJE PISMENOG NALOGA:</b> "Zatvorite oči" ili "Napućite usta" <i>(1 poen)</i>		
<b>10. PISANJE:</b> Napišite rečenicu po svom izboru <i>(1 poen)</i>		
<b>11. CRTANJE DVA PETOUGLA:</b> <i>(1 poen)</i>		
<b>UKUPNI SKOR</b>		

Skala moždanog udara Nacionalnog Instituta za zdravlje (NIHSS)		test I	test II
1. Nivo svesti	Svestan	0	0
	Somnolentan	1	1
	Stupor	2	2
	Koma	3	3
Nivo svesti u odgovoru na pitanja	Odgovara ispravno na oba	0	0
	Tačno odgovara na jednu	1	1
	Netačno	2	2
		3	3
Nivo svesti u odgovoru na naredbu	Odgovara ispravno na obe	0	0
	Tačno odgovara na jednu	1	1
	Netačno	2	2
2. Najbolje moguće usmeravanje pogleda	Normalno	0	0
	Delimična paraliza pogleda	1	1
	Forsiran otklon	2	2
3. Najbolji mogući vid	Nema gubitka vidne funkcije	0	0
	Delimična hemianopsija	1	1
	Potpuna hemianopsija	2	2
	Bilateralna hemianopsija	3	3
4. Paraliza facijalnog nerva	Nema	0	0
	Manja	1	1
	Delimična	2	2
	Potpuna	3	3
5. Najbolja moguća motorna funkcija desne ruke	Ne tone	0	0
	Tone	1	1
	Ne može se suprot. sili teže	2	2
	Ne ulaže napor protiv sile teže	3	3
	Nema nikakvih pokreta	4	4
6. Najbolja moguća motorna funkcija leve ruke	Ne tone	0	0
	Tone	1	1
	Ne može se suprot. sili teže	2	2
	Ne ulaže napor protiv sile teže	3	3
	Nema nikakvih pokreta	4	4
7. Najbolja moguća motorna funkcija desne noge	Ne tone	0	0
	Tone	1	1
	Ne može se suprot. sili teže	2	2
	Ne ulaže napor protiv sile teže	3	3
	Nema nikakvih pokreta	4	4
8. Najbolja moguća motorna funkcija leve noge	Ne tone	0	0
	Tone	1	1
	Ne može se suprot. sili teže	2	2
	Ne ulaže napor protiv sile teže	3	3
	Nema nikakvih pokreta	4	4
9. Ataksija ekstremiteta	Odsutna	0	0
	Prisutna ili u GE ili u DE	1	1
	Prisutna i u GE i u DE	2	2
10. Senzorna funkcija	Normalna	0	0
	Delimičan gubitak	1	1
	Veliki gubitak	2	2
11. Odsustvo pažnje	Nema	0	0
	Delimična	1	1
	Potpuno odsustvo	2	2
12. Dizartrija	Normalan izgovor	0	0
	Blaga do umerena dizartrija	1	1
	Skoroili potpuno nerazgove.	2	2
13. Najbolja moguća govorna funkcija	Normalna	0	0
	Blaga do umerena disfazija	1	1
	Teška disfazija	2	2
	Afazija	3	3
<b>UKUPNI SKOR</b>			

<b>BARTHEL INDEX</b> SKALA FUNKCIONALNOG STATUSA <b>TEST I</b>	Ne može da obavlja	Potrebna značajna pomoć	Potrebna pomoć	Potrebna minimalna pomoć	Samostalano obavlja
1. LIČNA HIGIJENA	0	1	3	4	5
2. KUPANJE	0	1	3	4	5
3. OBLAČENJE	0	2	5	8	10
4. HRANJENJE	0	2	5	8	10
5. KRETANJE	0	3	8	12	15
6. UPOTREBA STEPENICA	0	2	5	8	10
7. UPOTREBA KOLICA I PRELAZAK U KREKET	0	3	8	12	15
8. UPOTREBA WC-a	0	2	5	8	10
9. KONTROLA PRAŽNJENJA BEŠIKE	0	2	5	8	10
10. KONTROLA PRAŽNJENJA CREVA	0	2	5	8	10
<b>UKUPNI SKOR</b>					

<b>BARTHEL INDEX</b> SKALA FUNKCIONALNOG STATUSA <b>TEST II</b>	Ne može da obavlja	Potrebna značajna pomoć	Potrebna pomoć	Potrebna minimalna pomoć	Samostalano obavlja
1. LIČNA HIGIJENA	0	1	3	4	5
2. KUPANJE	0	1	3	4	5
3. OBLAČENJE	0	2	5	8	10
4. HRANJENJE	0	2	5	8	10
5. KRETANJE	0	3	8	12	15
6. UPOTREBA STEPENICA	0	2	5	8	10
7. UPOTREBA KOLICA I PRELAZAK U KREKET	0	3	8	12	15
8. UPOTREBA WC-a	0	2	5	8	10
9. KONTROLA PRAŽNJENJA BEŠIKE	0	2	5	8	10
10. KONTROLA PRAŽNJENJA CREVA	0	2	5	8	10
<b>UKUPNI SKOR</b>					

<b>SF-36</b>					
<b>I PROMENA ZDRAVLJA</b>	Mnogo bolje	Malo bolje	Skoro isto	Nešto gore	Mnogo gore
1. U poređenju sa predhodnom godinom kako bi ste ocenili svoje zdravlje sada?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>II a OPŠTE ZDRAVLJE</b>	Odlično	Veoma dobro	Dobro	Slabo	Loše
2. Uopšteno govoreći, kako bi ste procenili svoje zdravlje ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>II b OPŠTE ZDRAVLJE</b>	Potpuno tačno	Uglavnom tačno	Ne znam	Uglavnom netačno	Potpuno netačno
<b>Skor:</b>					
3. Čini mi se da se lakše razbolim nego drugi	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
4. Zdrav sam kao i drugi koje poznajem	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
5. Očekuiem da će se moje zdravlje pogoršati	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
6. Moje zdravlje je odlično	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

<b>III FIZIČKO FUNKCIONISANJE</b>			
<b>Skor:</b>	Da, mnogo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, ne ograničava me uopšte
<b>Da li Vas Vaše zdravlje ograničava u obavljanju svakodnevnih aktivnosti:</b>			
7. Teže fizičke aktivnosti: podizanje teških predmeta, trčanje, bavljenje napornim sportom	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
8. Umerene aktivnosti, kao što su pomeranje stola, usisivanje, peglanje i sl.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
9. Podizanje ili nošenje stvari iz prodavnice	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
10. Penjanje nekoliko spratova	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
11. Penjanje na jedan sprat	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
12. Savijanje ili klečanje	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
13. Šetnja duža od 1,5 km	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
14. Hodanje u dužini nekoliko autobuski stanica	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
15. Hodanje u dužini jedne stanice	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
16. Kupanje ili oblačenje	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

<b>IV ULOGA, FIZIČKA</b>					
<b>Skor:</b>	Sve vreme	Veći deo vremena	Polovinu vremena	Manji deo vremena	Uopšte ne
17. Bili ste primorani da smanjite količinu vremena koju inače provodite u poslu ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
18. Postigli ste manje nego što ste želeli ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
19. Bili ste ograničeni u određenoj vrsti posla ili drugim aktivnostima ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
20. Bilo vam je teško da teško pri obavljanju posla ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>



<b>V TELESNI BOL</b>	Bez bolova	Vrlo blage	Blage	Umerene	Teške	Jako teške
<b>Skor:</b>						
21. Tokom prošle 4 nedelje koliko ste bolova u telu imali ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
22. Tokom prošle 4 nedelje koliko su Vas bolovi ometali da obavljate Vaše uobičajene poslove u kući i napolju ?	Nimalo	Malo	Umereno	Prilično	Izrazito	
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
<b>VI ULOGA , EMOCIONALNA</b>						
<b>Skor:</b>	Sve vreme	Veći deo vremena	Polovinu vremena	Manji deo vremena	Uopšte ne	
Tokom protekle 4 nedelje, da li ste imali problema pri radu ili drugim svakodnevnim aktivnostima kao rezultat bilo kakvog emotivnog problema (depresija, napetost)						
23. Skraćivali vreme provedeno u radu	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
24. Postizali manje nego što ste želeli	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
25. Radili sa manje pažnje nego obično	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
<b>VII MENTALNO ZDRAVLJE</b>						
<b>Skor:</b>	Sve Vreme	Veći deo vremena	Polovinu vremena	Manji deo vremena	Uopšte ne	
<i>Tokom protekle 4 nedelje:</i>						
26. Da li ste bili jako nervozni ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
27. Da li ste se osećali toliko neraspoloženo da ništa nije moglo da Vas oraspoloži?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
28. Da li ste se osećali spokojno i mirno?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
29. Da li ste bili obeshrabreni i tužni?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
30. Da li ste bili srećni ?	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	

<b>VIII VITALNOST</b>	Nimalo	Malo	Umereno	Prilično	Izrazito
<b>Skor:</b>					
31. Da li ste se osećali puni života, elana ?	1	2	3	4	5
32. Da li ste bili puni energije ?	1	2	3	4	5
33. Da li ste se osećali istrošeno ?	1	2	3	4	5
34. Da li ste osećali umor ?	1	2	3	4	5

<b>IX SOCIJALNI ODNOSI</b>	Nimalo	Malo	Umereno	Prilično	Izrazito
<b>Skor:</b>					
35. U kojoj meri su Vaše fizičko zdravlje ili psihički problemi uticali na Vaše svakodnevne društvene aktivnost sa porodicom, prijateljima, komšijama.	1	2	3	4	5
36. Koliko vremena su Vas, tokom protekle 4 nedelje, Vaše fizičko zdravlje ili psihički problemi ometali u Vašim društvenim aktivnostima?	Sve vreme	Većinu vremena	Polovinu vremena	Manji deo vremena	Uopšte ne
	1	2	3	4	5

Прилог 1.

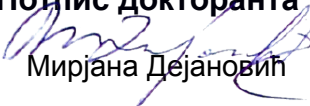
## Изјава о ауторству

Потписани-а Мирјана Дејановић  
број индекса \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом  
Неурофизиолошка и неуропсихолошка процена когнитивног статуса болесника након  
исхемичног možданог удара

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанта  
  
Мирјана Дејановић

У Косовској Митровици, мај 2015.

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије  
докторског рада**

Име и презиме аутора Мирјана Дејановић

Број индекса \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада Неурофизиолошка и неуропсихолошка процена когнитивног статуса

болесника након исхемичног можданог удара

Ментор Проф.др Весна Иветић; коментор проф.др Војкан Несторовић

Потписани/а Мирјана Дејановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада. Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

**Потпис докторанда**



Мирјана Дејановић

У Косовској Митровици, мај 2015.

### Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Неурофизиолошка и неуропсихолошка процена когнитивног статуса болесника након исхемичног можданог удара

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство – некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

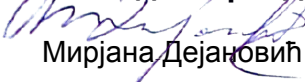
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

  
Мирјана Дејановић

У Косовској Митровици, мај, 2015.

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.