



Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Doktorske akademske studije

**Neuropsihološki korelati mikrostrukturnih promena
mozga utvrđenih metodom magnetne rezonance kod
obolelih od blagog kognitivnog poremećaja i
Alchajmerove bolesti**

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Marija Semnic

Prof. dr Duško Kozić

Kandidat:

Dr Tijana Vujanić Stankov

Novi Sad, 2019. godina

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Tijana Vujanić Stankov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Marija Semnic, vanredni profesor Prof. dr Duško Kozić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Neuropsihološki korelati mikrostrukturnih promena mozga utvrđenih metodom magnetne rezonance kod obolelih od blagog kognitivnog poremećaja i Alchajmerove bolesti
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2019
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	(8 poglavlja / 160 stranica/ 6 slika / 12 grafikona/ 25 tabela/ 256 referenci/ 1 prilog)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Alchajmerova bolest; kognitivni poremećaj; demencija; neuropsihološki testovi; bela moždana masa; magnetna rezonanca; difuzioni tenzorski imidžing
UDK	616.83:616.892.3]-073
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Alchajmerova bolest je najčešća demencija od svih demencija i karakteriše je depozicija senilnih plakova i neurofibrilarnih klubadi u kortikalnim moždanim regionima, koje daljim razvojem bolesti postaju atrofične. Klinički se karakteriše smetnjma na planu pamćenja, egzekutivnih funkcija, pažnje i ostalih kognitivnih funkcija uz odustvo sposobnosti samostalnog funkcionisanja u svakodnevnom životu. Blagi kognitivni poremeća (BKP) je klinički entitet koji se smatra početnim stadijumom demencije u kom se registruju smetnje na planu pamćenja, ali i drugih kognitivnih funkcija, uz očuvanu funkcionalnost u svakodnevnom životu. Kod obe bolesti je utvrđeno da pored kortikalnog zahvatanja, patološkim procesom je zahvaćena i bela masa mozga. U današnje vreme se mirkostrukturno oštećenje bele mase mozga može ispitati difuzionim tenzorskim imidžinogom (DTI) na magnetnoj rezonanci mozga (MR).</p> <p>Cilj: Utvrditi razlike neuropsiholoških skorova i razlike DTI parametara između obolelih od AB, BKP i kontrolne grupe zdravih ispitanika, kao i utvrditi da li postoji korelacija između neuropsiholoških skorova i DTI parametara kod BKP i AB.</p> <p>Metode: U istraživanje je uključeno tri ispitivane grupe od po 30 ispitanika: oboleli od AB u blagom stadijumu bolesti, oboleli od</p>

amnestičkog multi-domen BKP i kontrolna grupa zdravih ispitanika. Dijagnoza kod obolelih u obe grupe je postavljena na osnovu kliničkih kriterijuma aktuelnih dijagnostičkih kriterijuma iz 2011. godine. Kod svih ispitanika je sprovedeno detaljno neuropsihološko testiranje u cilju procene kognitivnih funkcija (smetnji na planu pamćenja, egzekutivnih funkcija, pažnje, govora, vizuospacijalnih i vizuokonstrukcionih sposobnosti), depresivnosti i drugih neuropsihijatrijskih simptoma i kvaliteta života. Samo je kod obolelih od AB dopunski vršena procena sposobnosti svakodnevnog funkcionisanja. Kognitivne funkcije su ispitane formiranjem kognitivnih domena, na osnovu pretpostavke o zajedničkom predmetu merenja korišćenih testova. Potom je načinjen MR mozga, u okviru koje je analiziran i DTI. Dalja obrada DTI je sprovedena primenom TBSS metode, čime su dobijene vrednosti DTI parametara: frakcione anizotropije (FA), srednje difuzivnosti (SD), radijalne difuzivnosti (RD) i aksijalne difuzivnosti (DA). Nakon toga je načinjena korelacija neuropsihološkog postignuća i DTI parametara korišćenjem Pirsonovog, odnosno Spirmanovog koeficijenta korelacije.

Rezultati: Oboleli od AB su imali lošije postignuće na planu vizuelnog pamćenja, verbalnog pamćenja, neposrednog upamćivanja, odloženog prisećanja, pažnje, govora, egzekutivnih funkcija, mišljenja, radne memorije i vizuospacijalnih i vizuokonstrukcionih sposobnosti u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Oboleli od BKP su imali lošije postignuće u odnosu na kontrolnu grupu zdravih u domenima vizuelno pamćenje, neposredno upamćivanje, odloženo prisećanje, govor, mišljenje i vizuospacijalne i vizuokonstruktione sposobnosti. Obe grupe obolelih su ispoljile više depresivnih simptoma u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Takođe, obe grupe obolelih ispoljavaju statistički značajno više neuropsihijatrijskih simptoma u odnosu na zdrave ispitanike, gde se kod obolelih od AB registruju sumanute ideje, halucinacije, agitacija, euforija, dezinhibicija,

iritabilnost i apatija, dok se kod obolelih od BKP registruju anksioznost i iritabilnost. Oboleli od AB imaju lošiji kvalitet života u odnosu na zdrave ispitanike, dok između oboleli od BKP i zdravih ispitanika nema razlike u proceni kvaliteta života. Što se tiče DTI parametara, oboleli od AB imaju niži FA i višu SD, RD i DA u odnosu na zdrave ispitanike na više puteva bele mase: prednji krak kapsule interne, prednja korona radijata, telo korpusa kalozuma, cingulum, kapsula eksterna, fornix-strija terminalis, koleno korpusa kalozuma, donji fronto-okcipitalni fascikulus, zadnja korona radijata, gornji fronto-okcipitalni fascikulus, gornji longitudinalni fascikulus i fascikulus uncinatus. Oboleli od BKP imaju sniženu FA i povišenu SD, RD i DA u regiji forniksa u odnosu na zdrave ispitanike. Kod obolelih od AB registrovane su značajne povezanosti mikrostrukturnog oštećenja bele mase i oštećenja svih kognitivnih domena, izuzev domena mišljenje, dok su kod obolelih od BKP registrovane značajne povezanosti mikrostrukturnog oštećenja bele mase i oštećenja svih kognitivnih domena, izuzev domena egzekutivne funkcije. U grupi obolelih od BKP je bilo više registrovanih korelacija oštećenja domena verbalno pamćenje, odloženo prisećanje i govor sa oštećenjem bele mase mozga, dok je kod AB bilo više registrovanih korelacija oštećenja domena vizuelno pamćenje, neposredno upamćivanje, pažnja, radna memorija i vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti sa oštećenjem bele mase mozga. Depresivnost je jedino u grupi BKP značajno korelirala sa oštećenjem određenih puteva bele mase mozga.

Zaključak: U blagom stadijumu obolelih od AB se registruje kognitivno oštećenje svih ispitivanih domena, više su ispoljeni depresivni simptomi, utvrđen je veliki broj neuropsihijatrijskih simptoma i narušen je kvalitet života u odnosu na zdrave ispitanike. Kod obolelih od BKP je registrovano kognitivno oštećenje više od pola procenjivanih kognitivnih funkcija, više su ispoljeni depresivni simptomi i utvrđeno prisustvo anksioznosti i iritabilnosti, dok kvalitet života nije narušen u ovoj fazi

	<p>bolesti u odnosu na zdrave ispitanike. Rezultati vezani za mikrostrukturno oštećenja mozga u najranijim fazama AB ukazuju da je neuronska mreža značajno oštećena u najranijim kliničkim fazama bolesti, dok je u stadijumu BKP izolovana na oštećenje u regiji forniksa. U grupi obolelih od BKP je bilo više registrovanih korelacija oštećenja domena verbalno pamćenje, odloženo prisećanje i govor sa oštećenjem bele mase mozga, dok je kod AB bilo više registrovanih korelacija oštećenja domena vizuelno pamćenje, neposredno upamćivanje, pažnja, radna memorija i vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti sa oštećenjem bele mase mozga. Step en depresivnosti i oštećenje bele mase mozga je povezano isključivo na nivou BKP.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP</p>	<p>22.09.2016.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: član: član:</p>

**UNIVERSITY OF MEDICINE
FACULTY OF MEDICINE**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Tijana Vujanić Stankov
Mentor: MN	Associate Professor Marija Semnic Full Professor Duško Kozić
Title: TI	Neuropsychological correlates of microstructural brain damage visualized by magnetic resonance imaging in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Province of Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author`s reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine Novi Sad, Hajduk Veljkovica 3, Novi Sad

Physical description: PD	8 chapters / 160 pages/ 6 images / 12 graphs / 25 tables / 256 references / 1 attachment
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	Alzheimer Disease; Cognitive Dysfunction; Dementia; Neuropsychological Tests; White Matter; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Tensor Imaging
UC	616.83:616.892.3]-073
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, University of Novi Sad Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia of all dementia with deposition of senile plaques and neurofibrillary tangles in cortical brain regions, which become atrophic in the further disease development. It's main clinical characteristics are impairment of memory, executive function, attention and other cognitive functions with impairment in daily living activities. Mild cognitive impairment (MCI) is a clinical entity considered as an initial stage of dementia with present memory impairment, as well as other cognitive functions, while maintaining the functionality of the everyday life. In both diseases, pathological processes affect also the white matter of the brain. Nowadays, microstructural damage of the brain white matter is diagnosed by using diffusion tensor imaging (DTI) in the brain magnetic resonance imaging (MR).</p> <p>Objective: The aim of this study was to determine differences in neuropsychological scores and differences in DTI parameters between patients with AD, MCI and control groups of healthy subjects, as well as to determine whether there is a correlation between scores and DTI parameters in MCI and AD.</p> <p>Methods: The study included three groups of 30 patients each: of AD patients in the mild stage of</p>

the disease, patients with multi-domain amnesic MCI, and healthy controls. The patient's diagnosis are based upon clinical criteria of current diagnostic criteria proposed in 2011. All patients had assessment of cognitive functions (impairment of memory, executive function, attention, language, visuospatial and construction abilities), depressive symptoms and other behavioral disorders and quality of life. Only in patients with AD, we also assessed ability of daily living activities. Cognitive functions were tested by forming cognitive domains, based on the assumption of a common object of measurement of analyzed tests. Further, participants had MRI scan, in which DTI was analyzed. DTI post-processing was carried out by using TBSS method, whereby the values of DTI parameters were: fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (DA). We conducted correlation analysis of the neuropsychological achievements and DTI parameters using Pearson or Spearman's correlation coefficient, dependent on variable distribution.

Results: The patients with AD had lower scores in the field of visual memory, verbal memory, immediate and delayed recall, attention, language, executive functions, reasoning, working memory and visuospatial and construction abilities compared to the control group. Patients with MCI had lower scores compared to the control group in the domains of visual memory, immediate and delayed recall, language, reasoning, and visuospatial and construction abilities. Both groups of patients have more depressive symptoms in relation to the control group of healthy subjects. In addition, both groups of patients exhibited a significantly higher degree of behavioral disorders as compared to healthy subjects, where AD patients experienced delusions, hallucinations, agitation, euphoria, disinhibition, irritability and apathy, while MCI patients experienced anxiety and irritability. Patients with AD had a poor quality of life compared to healthy subjects, whereas people with MCI did not. As for the parameters of DTI, AD patients

had decrease of FA and increase of MD, RD, and DA compared to the healthy subjects in the multiple white matter tracts: anterior limb of internal capsule, anterior part of corona radiata, the body of the corpus callosum, cingulum, external capsule, fornix- striae terminalis, genu of the corpus callosum, inferior frontal-occipital fasciculus, posterior corona radiata, superior frontal-occipital fasciculus, superior longitudinal fasciculus and fasciculus uncinatus. Patients with MCI had decreased FA and increased MD, RD and DA in the fornix compared to healthy subjects. In AD patients, there was significant association between microstructural white matter brain damage and all cognitive domains, except domain reasoning, while in patients with MCI significant association was evident between microstructural white matter damage and all cognitive domains, except the domain of executive function. Results related to the microstructural white matter brain damage in mild AD indicates that wide neural network is significantly damaged at the earliest clinical stages of the disease, while in MCI stage only fornix shows microstructural white matter brain damage. Level of impairment of verbal memory, delayed recall and language correlates more frequently in MCI group compared to mild AD group, where impairment in the field of visual memory, immediate recall, attention, working memory and visuospatial and construction abilities correlates more frequently with white matter brain damage. Association of depressive symptoms and white matter brain damage was significant in MCI patients.

Conclusion: In mild AD, cognitive impairment is present in all cognitive domains; patients experience more depressive symptoms and wider spectrum of behavioral disorders with compromised quality of life compared to healthy subjects. In MCI patients, cognitive impairment is present in more than half of the assessed cognitive functions; patients also experience more depressive symptoms, as well as anxiety and irritability without quality of life deterioration compared to healthy subjects. Results related to the microstructural white

	<p>matter brain damage in mild AD indicates that wide neural network is significantly damaged at the earliest clinical stages of the disease, while in MCI stage only fornix shows microstructural white matter brain damage. Level of impairment of verbal memory, delayed recall and language correlates more frequently in MCI group compared to mild AD group, where impairment in the field of visual memory, immediate recall, attention, working memory and visuospatial and construction abilities correlates more frequently with white matter brain damage. The degree of depression correlated significantly with white matter brain damage solely at the level of MCI.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>22nd September, 2016</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

Najviše se zahvaljujem prof. dr Mariji Semnic, svojoj mentorki, koja me usmerava i prati od studentkih dana u prvim akademskim i stručnim koracima, kroz profesionalno formiranje u kliničkom radu lekara, pa sve do ovog značajnog akademskog uspeha. Privilegija je istovremeno imati podršku i prijatelja u svom učitelju.

Zahvaljujem se svom radiološkom mentoru, prof. dr Dušku Koziću, koji je svojim entuzijazmom i akademskim uspesima inspiracija za dalji akademski i naučni rad.

Zahvaljujem se asist. dr Željki Nikolašević sa Katedre za psihologiju Medicinskog fakulteta na nesebičnoj podršci u velikim koracima ove disertacije, naročito mojim počecima u oblasti neuropsihologije i statistike. Zahvaljujem se prof. dr Vojislavi Bugarski Ignjatović iz Kabineta za poremećaje pamćenja Klinike za neurologiju KCV na stručnom i prijateljskom usmeravanju kroz neuropsihologiju od prvog dana boravka u Kabinetu do danas. Zahvaljujem se psihologu Aleksandri Kovač na pomoći oko sprovođenja dela neuropsihološkog testiranja u bitnom periodu mog života.

Zahvaljujem se Aleksandru Todoroviću iz Centra za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine na saradnji prilikom snimanja svih ispitanika u ovom doktoratu. Zahvaljujem se doc. dr Marku Dakoviću i dr Igoru Petrušiću sa Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu na stručnoj podršci i pomoći u sprovođenju radiološkog dela ispitivanja, kada je bilo najpotrebnije. Zahvaljujem se kolegama radiolozima koji su mi olakšali rad na ovoj doktorskoj disertaciji: prof. dr Robertu Semnicu, dr Aleksandru Ragajiu i asist. dr Jasmini Boban.

Zahvaljujem se mojim kolegama neurolozima sa Klinike za neurologiju KCV, koji su pomogli u izradi doktorata: dr Dragani Stefanović, dr Aleksandru Ješiću, dr Ziti Jovin, prof. dr Mariji Žarkov i dr Dmitru Vlahoviću.

Najlepše se zahvaljujem svim ispitanicima i njihovim srodnicima što su odlučili da budu deo ovog ispitivanja.

Inspiraciju i motivaciju za ovaj korak dugujem svom malom Vuletu i Marku, jer bez vas ovaj korak zaista ne bi imao smisla!

Doktorsku disertaciju posvećujem mojim najdražima, mama Savki i tata Žiletu, jer je ona kruna mog rada i njihove beskrajne ljubavi, pažnje i strpljenja kroz sve naše zajedničke godine!

SADRŽAJ

UVOD.....	1
ALCHAJMEROVA BOLEST.....	1
EPIDEMIOLOGIJA AB.....	1
FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AB.....	2
PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA AB.....	4
KLINIČKA SLIKA AB.....	6
NEUROPSIHOLOŠKI POREMEĆAJI U AB.....	7
PAMĆENJE I POREMEĆAJ PAMĆENJA U AB.....	8
PAŽNJA I POREMEĆAJ PAŽNJE U AB.....	9
GOVOR I POREMEĆAJ GOVORA U AB.....	9
EGZEKUTIVNE FUNKCIJE I POREMEĆAJ EGZEKUTIVNIH FUNKCIJA U AB.....	10
VIZUOSPACIJALNE FUNKCIJE I POREMEĆAJ VIZUOSPACIJALNIH FUNKCIJA U AB.....	11
BIHEVIORALNE PROMENE.....	12
KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE AB.....	13
BLAGI KOGNITIVNI POREMEĆAJ.....	18
TERMINOLOGIJA I RAZVOJ KONCEPTA BKP.....	18
EPIDEMIOLOGIJA BKP.....	19
PROGRESIJA BKP-A U AB.....	19
KLINIČKA SLIKA BKP-A.....	21
KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE BKP PREDODREĐENOG ZA AB.....	22
AB KONTINUUM.....	24
ULOGA BIOMARKERA U RAZUMEVANJU AB KONTINUUMA.....	26
DIFUZIONI TENZORSKI IMIDŽING.....	27
PARAMETRI DTI.....	28
METODE DOBIJANJA I ANALIZE DTI PARAMETARA.....	29
PUTEVI BELE MASE MOZGA.....	31
PATOLOGIJA OŠTEĆENJA BELE MASE U BOLESTIMA AB KONTINUUMA.....	33
SNIŽENJE INTEGRITETA BELE MASE U BOLESTIMA AB KONTINUUMA REGISTROVANIH MR DTI TEHNIKOM.....	35
POVEZANOST NEUROPSIHOLOŠKIH FUNKCIJA I SMANJENJA INTEGRITETA BELE MASE U BOLESTIMA AB KONTINUUMA REGISTROVANIH MR DTI TEHNIKOM.....	39
CILJEVI I HIPOTEZE.....	43
METOD ISTRAŽIVANJA.....	44
OSNOVNI PODACI ISTRAŽIVANJA.....	44
KARAKTERISTIKE UZORKA: Selekcija ispitanika.....	44
I DEO ISTRAŽIVANJA: NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE ISPITANIKA.....	46
Testovi za procenu globalnog kognitivnog statusa.....	46
Testovi za procenu pojedinačnih kognitivnih funkcija.....	47
Testovi za ispitivanje depresivnosti.....	51
Testovi za ispitivanje neuropsihijatrijskih simptoma.....	52
Test za procenu kvaliteta života.....	53

Skale svakodnevnih životnih aktivnosti	53
I DEO ISTRAŽIVANJA: KOGNITIVNI DOMENI	54
II DEO ISTRAŽIVANJA: NEURORADIOLOŠKI PREGLED ISPITANIKA	56
III DEO ISTRAŽIVANJA: ISPITIVANJE POVEZANOSTI IZMEĐU NEUROPSIHOLOŠKOG POSTIGNUĆA ISPITANIKA I DTI NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA	57
STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	58
REZULTATI.....	59
KARAKTERISTIKE UZORKA: Sociodemografski pokazatelji.....	59
KARAKTERISTIKE UZORKA: Faktori rizika za razvoj AB.....	60
I DEO ISTRAŽIVANJA: NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE ISPITANIKA	61
Ispitivanje globalnog kognitivnog statusa	61
Ispitivanje kognitivnih funkcija po kognitivnim domenima.....	63
Ispitivanje depresivnosti.....	64
Ispitivanje neuropsihijatrijskih simptoma	68
Ispitivanje funkcionalnosti u svakodnevnom životu kod obolelih od AB	73
II DEO ISTRAŽIVANJA: NEURORADIOLOŠKO DTI ISPITIVANJE.....	75
Višestruke razlike DTI parametara na putevima bele mase između ispitivanih grupa.....	87
III DEO ISTRAŽIVANJA: KORELACIJE NEUROPSIHOLOŠKOG TESTIRANJA I DTI NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA	88
Korelacije domena pamćenje i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja.....	89
Korelacije domena Pažnja i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	93
Korelacije domena Govor i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja.....	94
Korelacije domena egzekutivnih funkcija i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	95
Korelacije domena Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja.....	98
Korelacije testova za procenu depresivnosti i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	99
DISKUSIJA.....	101
KARAKTERISTIKE UZORKA: Sociodemografski pokazatelji i faktori rizika za razvoj AB.....	101
I DEO ISTRAŽIVANJA: NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE ISPITANIKA	105
Ispitivanje globalnog kognitivnog statusa	105
Ispitivanje kognitivnih funkcija po kognitivnim domenima.....	106
Ispitivanje depresivnosti.....	113
Ispitivanje neuropsihijatrijskih simptoma	115
Ispitivanje kvaliteta života	117
Ispitivanje funkcionalnosti u svakodnevnom životu kod obolelih od AB	118
II DEO ISTRAŽIVANJA: NEURORADIOLOŠKO DTI ISPITIVANJE.....	119
III DEO ISTRAŽIVANJA: KORELACIJE NEUROPSIHOLOŠKOG TESTIRANJA I DTI NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA	124
Korelacije domena pamćenja i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja.....	125
Korelacije domena Pažnja i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	132
Korelacije domena Govor i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja.....	133
Korelacije domena egzekutivnih funkcija i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	134
Korelacije domena Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	137

Korelacije testova depresivnosti i DTI parametara neuroradiološkog ispitivanja	138
ZAKLJUČCI	139
LITERATURA	142
PRILOZI 1.....	158

UVOD

ALCHAJMEROVA BOLEST

Demencija je bolest populacije koja stari. Alchajmerova bolest (AB) je najčešća demencija u populaciji obolelih. Radi se o sporoprogresivnom, degenerativnom oboljenu centralnog nervnog sistema, sa kliničkom slikom demencije i karakterističnim patohistološkim promenama mozga u vidu senilnih plakova (SP) i neurofibrilarnih klubadi (NFK). Bolest je prvi put opisana 1907. godine od strane Alojza Alchajmera, nemačkog psihologa i patologa. U to vreme je AB bilo retko oboljenje, jer je srednji životni vek opšte populacije bio oko 50 godina. Danas je AB česta bolest u opštoj populaciji i obuhvata 50-60% obolelih od svih demencija starijih od 65. godina. Od tada do danas, interesovanje za bolest raste zbog sve češćeg dijagnostikovanja bolesti nego ranije, a najviše zbog produžavanja životnog veka stanovnika. Početak je obično u kasnijoj životnoj dobi, ređe u srednjoj. U malom broju slučajeva bolest je nasledna, tako da postoje i genetski faktori rizika za oboljevanje od AB (1).

EPIDEMIOLOGIJA AB

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije iz 2017. godine, oko 50 miliona ljudi na svetu boluje od demencije, od kojih 60% živi u zemljama nižeg i srednjeg socialnog statusa. Kao najčešća forma demencije, od AB boluje 60-70% svih demencija na svetu. Svake godine oboli novih 10 miliona ljudi. Procenjeno je da u starosnoj dobi preko 60 godina između 5 i 8 ljudi boluje od demencije na ukupno 100 stanovnika (2). Studijama prevalencije iz 2018. godine procenjeno je da 5,7 miliona stanovnika Amerike je obolelo od AB. Od tog broja obolelih, 5,5 miliona je starosti preko 65 godina (3). Procenjeno je da jedan na 10 stanovnika Amerike stariji od 65 godina boluje od AB (4).

Precizni podaci za Republiku Srbiju ne postoje, s obzirom na nepostojanje zvanične populacione studije na nivou Republike. U zvaničnom zdravstveno-statističkom godišnjaku Republike Srbije Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“ za 2017. godinu, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti evidentirano je 7441 lice obolelo od AB sa procenjenom stopom od 1,31 na 1000 stanovnika, dok je u službi medicine rada evidentirano 95 lica obolelih od AB sa stopom 0,04 na 1000 stanovnika, na ukupnih 7 miliona stanovnika Republike Srbije za 2017. godinu (5).

Žene češće boluju od AB u odnosu na muškarce. Tako je u studiji prevalencije na teritoriji SAD-a iz 2017. godine procenjeno da 3,3 miliona žena boluje od AB u odnosu na 2 miliona muškaraca (4). Jedan od najverovatnijih uzroka za češće oboljevanje žena od AB je prosečno duži životni vek žena, s obzirom da je starost najznačajniji faktor rizika za oboljevanje od AB (6). Jedno od potencijalnih objašnjenja nudi i Framingamska studija iz 2015. godine koja objašnjava da muškarci srednje životne dobi imaju viši stepen smrtnosti zbog kardiovaskularnih bolesti nego žene srednjih godina, tako da muškarci stariji od 65. godina imaju manje kardiovaskularnih faktora rizika nego žene iste starosne dobi, te stoga imaju manji rizik za razvoj demencije (7). Jedno od objašnjenja za trenutnu prevalenciju AB jeste i niži stepen obrazovanja žena sredinom dvadesetog veka u odnosu na muškarce, imajući u vidu da je stepen obrazovanja značajan faktor rizika za razvoj AB (8).

Sa stanovišta rasne i etničke pripadnosti, trenutno nema dovoljno dokaza iz populacionih kohorta, koje ispituju obolele od demencije, da je dijagnoza AB češća od drugih formi demencije u bilo kojoj rasnoj ili etničkoj grupi (1).

Prema populacionoj prediktivnoj studiji Herberta i saradnika iz 2001. godine načinjeno je predviđanje da će broj obolelih od svih oblika demencija biti udvostručen do 2050. godine (9). Na svakih 65 sekundi u SAD-u oboli jedna osoba od AB (3). Trendovi novijih istraživanja pokazuju blagi pad u oboljevanju u poslednjih 25 godina u odnosu na ranije predviđane trendove, što je najverovatnije posledica poboljšanja socioekonomskog i obrazovnog statusa stanovništva sveta, kao jedan od vidova prevencije faktora rizika. Ipak, dugoročna predviđanja će se najverovatnije ostvariti s obzirom na porast broja obolelih od šećerne bolesti i gojaznosti, ali i na produženi životni vek svetskog stanovništva.

AB je zvanično šesti uzrok smrtnosti u SAD, a peti uzrok smrti starijih od 65 godina (10). Takođe predstavlja jedan od značajnih uzroka onesposobljavanja i morbiditeta.

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AB

Faktori rizika za razvoj AB se dele na faktore rizika na koje se ne može uticati, kao što su starost, pol i genetski uticaji, dok se na sve ostale faktore rizika može u određenoj meri preventivno delovati (11).

Najznačajniji faktor rizika za pojavu AB je starost. Prema istraživanju Herberta i saradnika, procenat obolelih od AB raste sa godinama: 3% u uzrastnoj dobi od 65.-74. godine, 17% u dobi od

75.-84. godine i 32% u dobi preko 85. godine života. (9). Oboleli od AB preko 75 godina starosti čine 72% od ukupnog broja obolelih od AB. S obzirom da bolest nastaje mnogo godina pre pojave kliničkih, kognitivnih i drugih simptoma i pre postavljanja dijagnoze AB, prevalencija bolesti je daleko viša u odnosu na procenjene vrednosti.

Bolest se javlja i pre 60 godine života učestalošću 5-10% obolelih i tada se radi o AB sa ranim početkom. Pojava bolesti sa ranim početkom najčešće je posledica porodičnog nasleđivanja po autozomno dominantnom tipu i to: mutacije na hromozomu 21 za amiloidni prekursor protein (APP), odgovornim za početak bolesti oko 55. godine života; mutacije na hromozomu 14 za presenilin 1 (PSEN1), odgovoran za porodični početak bolesti pre 50. godine života i mutacija na hromozomu 1 za presenilin 2 (PSEN2). Retke forme AB sa ranim početkom prouzrokovane su potojanjem APP, PSEN1 i PSEN2 mutacijama koji utiču na produkciju β -amiloidnog peptida ($A\beta$) i sve tri mutacije se nalaze u centru hipoteze o amilodinoj kaskadi. $A\beta$ nastaje translacionom modifikacijom APP od strane dva enzima: β -sekretaze i γ -sekretaze. Promena na APP genu dovodi do zatvaranja mesta za vezivanje navedenih enzima ili patološkog povećanja količine nosintetisanog $A\beta$, koji dalje prouzrokuje formiranja SP. Do danas je detektovano 33 patološke mutacije za sintezu APP-a u 78 porodica, čiji su članovi nosioci mutacija. Mutacije PSEN1 i PSEN2 dovode do promene u strukturi proteina, koji se nalaze u katalitičkom kompleksu γ -sekretaze, te na taj način povećavaju akumulaciju $A\beta$. Češće je do sada detektovana PSEN1 mutacija (185 različitih mutiranih varijanti) u AB sa ranim početkom kod više od 35 porodica, dok je mutacija PSEN2 ređa i detektovana je u 13 genetski varijanti (12).

Savremenim genetskim ispitivanjima utvrđen je čitav niz doprinosećih genetskih faktora niskog, umerenog i visokog rizika, koji učestvuju u metabolizmu APP, tau proteina, holesterola, imunskom odgovoru i endocitozi, a koji mogu da doprinesu nastanku AB u kasnijem životnom dobu (13). Jedan od dugo ispitivanih doprinosećih gena, koji se smatra faktorom rizika za razvoj demencije, jeste polimorfizam gena za apolipoprotein ϵ , Apo $\epsilon 4$. Nalazi se na 19 hromozomu i predstavlja regulator metabolizma lipoproteina. Apolipoprotein ϵ ima nekoliko značajnih uloga u centralnom nervnom sistemu, uključujući transport holesterola, neuroplasticitet i inflamaciju. Apo ϵ se vezuje za $A\beta$ i utiče na metabolisanje rastvorljivog $A\beta$ i na $A\beta$ agregaciju (13). Osobe heterozigotne za Apo $\epsilon 4$ imaju trostruko povišen rizik za oboljevanje od AB, dok osobe homozigotne za Apo $\epsilon 4$ i do 12 puta povišen rizik za razvoja AB (13). Ipak, postojanje Apo $\epsilon 4$ nije ni potreban ni dovoljan uslov za oboljevanje od AB, ali se smatra faktorom rizika za AB u kasnijoj životnoj dobi.

Niži obrazovni nivo se takođe smatra jednim od faktora rizika za razvoj AB. Primećeno je da se kod obrazovanih osoba kasnije razvijaju znaci demencije, dok se kod manje obrazovanih kognitivni deficiti pre i lakše ispoljavaju (1). Istraživanje Sterna i saradnika je postavilo koncept „kognitivne rezerve“, koji ukazuje da je viši stepen moždane stimulacije značajan za dobar rad mozga (14).

Arterijska hipertenzija, šećerna bolest i povišenje LDL holesterola su se u nekim istraživanjima pokazale kao nezavisan faktor rizika za razvoj i AB, s obzirom da su ovo najznačajniji konvencionalni faktori rizika za vaskularne bolesti (11). Nekoliko opservacionih studija je pokazalo da nekontrolisana arterijska hipertenzija u srednjoj životnoj dobi povećava rizik za nastanak AB u kasnijoj životnoj dobi, dok su neke longitudinalne studije pokazale protektivan efekat antihipertenzivne terapije na nastanak AB (15, 16; 17). Što se tiče glikoregulacije, pokazano je u šest velikih metaanaliza da dijabetes melitus povećava šansu za razvoj kognitivnog deficita, naročito insulinska rezistencija i dijabetes melitus tip II koji se pokazao da skoro dva puta povećava šansu za oboljevanje od AB. Gojaznost u srednjem životnom dobu kao faktor rizika povećava šansu za oboljevanje od AB u kasnijem periodu života, dok gojaznost u kasnijem životnom dobu smanjuje rizik za oboljevanje od AB, a pothranjenost povećava rizik (11). Takođe se kao faktori rizika za razvoj AB opisuju i zloupotreba alkohola, poremećaji spavanja i snižena fizička aktivnost.

Prema nekim istraživanjima ustanovljeno je da su određene navike u ishrani značajan doprinoseći faktor rizika za razvoj AB. Zaključeno je da povećan unos ribe u dijeti smanjuje rizik od nastajanja demencije, a da povećan unos ukupnih masnoća, povećanje kalorijskog unosa, povećani unos soli i pušenje ima negativan uticaj na razvoj degenerativnih bolesti. Značajan faktor rizika za razvoj AB u ishrani je konzumiranje šećera, te je istraživanjem Osuntokun-a i saradnika pokazano da u Nigeriji praktično nema demencije, a da je potrošnja šećera daleko niža od prosečnih u razvijenim zemljama (18).

PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA AB

Do danas postoji nekoliko teorija o nastanku AB. Hardy i saradnici su 1991. godine postavili hipotezu o amiloidnoj kaskadi (19). A β nastaje proteolizom dužeg APP proteina koji se sastoji od 39 do 43 aminokiseline. Akumulacija A β nastaje usled povećane produkcije A β ili usled otežanog „čišćenja“, odnosno uklanjanja. APP je transmembranski protein, koji se nalazi u većini ćelija i fiziološki postoji u 8 izoformi. Najviše je distribuiran u nervnom tkivu i trombocitima. Sastoji se od ekstracelularno lokalizovanog dužeg N-terminalnog kraja i intracelularno lokalizovanog kraćeg C-

terminalnog kraja. U fiziološkim uslovima, proteolizom se uz pomoć α -sekretaze na N-terminusu cepa sekvenca A β , čime je onemogućen nastanak depozita. U AB se proteoliza APP događa pod dejstvom β -sekretaze i γ -sekretaza, nakon čega nastaju aminokiselinski nizovi A β sa 40, 42 ili 43 aminokiseline koje su podložne taloženju. Češće se na ovaj način formira rastvorljivi oblik A β 40, dok se oblici A β 42 i 43, koje imaju smanjenu rastvorljivost i lakše se talože. U ranoj fazi bolesti dolazi do taloženja A β 42, dok se u kasnijoj fazi deponuje i A β 40 u plakovima, iako je rastvorljiviji oblik. Akumulacijom A β dolazi do stvaranja difuznih amiloidnih plakova, koji se nadalje transformišu u SP. Plakovi su lokalizovani ekstracelularno i sastoje se od centralne homogene zone sastavljene uglavnom od A β i spoljne, fibrilarne zone sačinjene od glijalnih nastavaka i celularnog materijala. SP se najviše deponuju u neokorteksu, a najmanje u cerebelumu. U serumu bolesnika su vrednosti A β povišene, dok su u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) snižene. Utvrđeno je da je nivoi A β 40 i 42 povišeni u serumu bolesnika sa AB, ali i kod starijih nedementnih osoba, tako da nalazi u serumu ne mogu da posluže u dijagnostičke svrhe. Nasuprot tome, nivo A β 42 u CSF je značajno snižen kod obolelih od AB, dok su vrednosti A β 40 slične kao kod zdravih osoba, tako da odnos A β 40/A β 42 predstavlja potencijalni biološki biomarker u AB (20; 21; 22; 23).

Druga karakteristika bolesti su NFK, patološke nakupine hiperfosforilisanog proteina tau u ćelijama, koji posledično dovode do gubitka piramidnih neurona i sinapsi. Sa stanovišta molekularne klasifikacije, AB se svrstava u taupatije. Fiziološki, protein tau se nalazi u neuronima i deo je sistema mirkotubula, koji je odgovoran za formiranje oblika ćelije i zadužen za ćelijski transport. Postoji u šest fizioloških izoformi, dok se patološki proteini sintetišu u zavisnosti od postojanja insercija na poziciji 29. do 58. aminokiseline. U različitim taupatijama dolazi do sintetisanja tau inkluzija sa različitom, specifičnom izoformom. Različiti enzimski sistemi protein kinaza su zaduženi za hiperfosforilaciju tau proteina, glavnom karakteristikom NFK. Nivo fosforilisanog tau proteina u CSF predstavlja mogući biološki biomarker AB. Pokazano je da su vrednosti fosforilisanog tau proteina u CSF povišene već u ranim stadijumima AB, ali se bitno ne menjaju tokom dalje progresije bolesti (24).

Sa aspekta sinaptičke neurotransmisije, u AB prisutan je pad holinergičke inervacije. Acetilholin (ACh) je glavni neurotransmiter u mozgu sa najizraženijom aktivnošću u korteksu, bazalnim ganglijama i bazalnom prednjem mozgu. Holinergička hipoteza je postavljena 70-tih godina prošlog veka sa tri glavna zapažanja: smanjenje holinergičkih receptora u cerebralnom korteksu pacijenata obolelih od AB (25); nalaz da *nucleus basalis Meynerti* (NBM), kao izvor kortikalne holinergičke inervacije, biva oštećen neurodegeneracijom u AB (26) i otkriće da holinergički

antagonisti oštećuju pamćenje, dok agonisti imaju suprotan efekat (27). Nadalje su istraživanja ukazala da je lezija holinergičke transmisije uglavnom presinaptički lokalizovana i to u regiji NBM i aksonima koji se projektuju u koru velikog mozga i limbičku koru. Većim delom su zahvaćeni nikotinski receptori, ali delom i muskarinski (M2) receptori. Zbog progresivnog gubitka holinergičkih neurona, dolazi do holinergičke deafferentacije u korteksu, hipokampusu i amigdali. Oštećenje $\alpha 7$ nikotinskih receptora onemogućava dugotrajnu potencijaciju neurona hipokampa, koji je zadužen za pamćenje (28).

Istraživanja takođe sugerišu da postoji povezanost amiloidne kaskade, neurodegeneracije i holinergičke teorije nastanka AB. Utvrđeno je da su holinergički neuroni prednjeg dela baze mozga najpodložniji neurodegeneraciji i deponovanju NFK (29), dok se o povezanosti stvaranja amiloidnih plakova i smanjene holinergičke transmisije diskutuje već decenijama. Perry i saradnici su 1978. godine utvrdili korelaciju smanjene sintetičke funkcije acetilholin-transferaze u regijama mozga sa deponovanim SP (30). Nadalje je utvrđeno da stimulisanje holinergičkih receptora bilo muskarinskih ili inhibitorom acetilholin-esteraze pomera proces APP-a ka ne-amiloidogenom putu, dok muskarinski agonisti imaju mogućnost da putevima negativne povratne sprege smanje sintezu $A\beta$ i fosforilisanog tau proteina (28).

KLINIČKA SLIKA AB

Kliničko ispoljavanje AB je u direktnoj vezi sa prostornom distribucijom patološkog degenerativnog procesa zahvaćenih delova mozga i varira od stepena zahvaćenosti desne i leve hemisfere mozga. Prve smetnje koje se javljaju su blage i neuočljive i često ni pacijent ni srodnici ne mogu jasno da se prisete momenta pojave prvih tegobe.

Sa kliničkog aspekta se može podeliti na tri stadijuma: amnestički, rani stadijum; dementni, srednji stadijum i treći, kasni stadijum, koji najviše dogovara trajnom vegetativnom stanju. Prvi stadijum traje od jedne do četiri godine i praćen je pojavom oštećenja epizodičkog i semantičkog pamćenja, sa ispadima na planu govorno-jezičkih i egzekutivnih funkcija praćenih određenim stepenom bihevioralnih poremećaja. Drugi stadijum traje od druge do desete godine bolesti, u kom dolazi do progresije ranije navedenih kognitivnih i bihevioralnih poremećaja. U ovom stadijumu se mogu pojaviti dezinhibicioni fenomeni i ekstrapiramidni znaci lakšeg stepena. U trećem stadijumu bolesnik je u trajnom vegetativnom stanju, može se razviti paraplegija u fleksiji, sa prisutnim mutizmom. Bolesnik je bez mogućnosti da brine o sebi i u potpunosti je zavistan od okoline. U ovom

stadijumu mogu se javiti epileptički napadi i mikonizmi. Najčešća podela AB jeste prema skor na Mini mental testu (engl. Mini mental status examination, MMSE) na ranu (20-30), srednju (10-19) i kasnu (0-9) AB (31; 20).

Najizraženije smetnje su smetnje pamćenja za skorašnje događaje iz svakodnevnog života. U prvom periodu pacijenti pribegavaju korišćenju semantičkih parafazija, reči sličnih po značenju, usled nemogućnosti prisećanja naziva tražene reči. Na planu pamćenja se kasnije pojavljuje zaboravljanje poznatih lica, prostornih relacija, dok se u terminalnoj fazi uočava neprepoznavanje poznatog prostora ili osoba, do neprepoznavanja članova porodice ili svog odraza u ogledalu.

Oštećenje egzekutivnih funkcija se javlja u prvoj fazi bolesti u vidu snižavanja efikasnosti za izvođenje složenih zadataka, koje je osoba u prethodnom periodu života izvršavala bez problema. Nadalje se razvijaju smetnje u rasuđivanju i zaključivanju, teško se obrađuju i shvataju složene informacije, rešavanje problema u svakodnevnom životu je otežano, javljaju se problemi u finansijskim transakcijama. U srednjem stadijumu uočavaju se problemi sa rukovanjem aparatima, a nadalje se razvijaju poteškoće u svakodnevnim aktivnostima čoveka kao što su oblačenje i kupanje. Kako bolest napreduje, sve više se kod bolesnika pojavljuje gubitak svrsishodnosti radnji.

Na planu govora, u incijalnoj fazi se javljaju smetnje produkcije govora: disnomije, sa semantičkim parafazijama, prisutno je dosta nedefinisanih reči u vidu „poštapalica“ usled nedostatka traženog izraza. Kasnije se javljaju smetnje u razumevanju govora, dok repeticija dugo ostaje očuvana. U daljoj fazi progresije govornih smetnji uočljive su palilalije, ponavljanje jedne fraze sve većom brzinom; verbigeracije, stereotipno ponavljanje reči, fraza ili rečenica, i eholalije, ponavljanje tuđih reči i rečenica. U terminalnom stadijumu prisutan je mutizam.

U kliničkoj slici su uočljive i smetnje na planu vizuospacijalnih funkcija, koje u početnim stadijumima bolesti podrazumevaju otežano izvođenje zadatka prostornog tipa. Značajan problem kod obolelih od AB jeste upravljanje motornim vozilom. Na početku bolesti je otežano snalaženje u nepoznatom prostoru, kasnije se javljaju problemi i u poznatom prostoru, pa sve do nemogućnosti vraćanja bolesnika odakle je krenuo.

NEUROPSIHOLOŠKI POREMEĆAJI U AB

AB karakteriše niz promena na planu neuropsiholoških funkcija. Prema neuropsihološkoj kliničkoj slici, AB se može podeliti na tipičnu i atipičnu prezentaciju: tipičnu prezentaciju najčešće

karakterišu smetnje pamćenja uz propadanje svih kognitivnih funkcija, dok atipične prezentacije karakteriše vodeće oštećenje u domenu egzekutivnih, govorno-jezičkih ili vizuospacijalnih funkcija (32).

PAMĆENJE I POREMEĆAJ PAMĆENJA U AB

Pamćenje se definiše kao složen, mnogočlani funkcionalni sistem, u kome se odvija prijem, obrada, skladištenje i prizivanje informacija. Jedna od podela pamćenja izvršena je prema kapacitetu prijema i dužini zadržavanja informacija na kratkoročno i dugoročno pamćenje. Anatomske osnov kratkoročnog pamćenja je neokorteks sa prisutnom lateralizacijom hemisfera na levu specijalizovanu za verbalne sadržaje i desnu specijalizovanu za pamćenje vizuelnog materijala. U mnestičkim aktivnostima dugoročnog pamćenja odvija se stvaranje zapisa, konsolidacija traga i prizivanje informacija. Semantičko kodiranje informacija je suština konsolidacije traga i osnov semantičkog pamćenja, koje obuhvata opšta znanja o pojmovima i klasifikuje ih po značenju. U sistemu pamćenja nalazi se i sistem koji obuhvata podatke o doživljenim događajima, koji predstavlja vid stečenog iskustva i naziva se epizodičko (autobiografsko) pamćenje.

U okviru dugoročnog pamćenja postoji još jedna podela zasnovana na anatomskoj i funkcionalnoj razdvojenosti na: eksplicitno (deklarativno) i implicitno (nedeklarativno, proceduralno pamćenje). Eksplicitno pamćenje se odnosi na onu vrstu podataka koji su dostupni svesnom prizivanju u obliku reči, vizuelnih predstava ili događaja. Anatomske osnov ovog vida pamćenja su mediotemporalne strukture i diencefalon. Implicitno pamćenje se odnosi na učenje motornih veština, uslovno refleksno ponašanje i facilitaciju („priming“), pod čim se podrazumeva povišena sposobnost prepoznavanja stimulusa, posle njihove prethodne prezentacije. U pitanju je modalitet pamćenja koji nije dostupan svesti, a čiju anatomsku osnovu čine prefrontalni korteks, nucleus caudatus i cerebellum (33).

Najznačajniji kognitivni deficit u AB je poremećaj pamćenja. Važan momenat u postavljanju sumnje na razvoj AB je utvrđivanje da li su smetnje pamćenja deo normalnog procesa starenja mozga ili ukazuju na postojanje mnestičkog kognitivnog deficita, koji je znak bolesti. U normalnom starenju se registruje pad verbalnog, eksplicitnog (deklarativnog) pamćenja u odnosu na vizuelno (34). Osobe se teže prisećaju pojedinačnih reči, spontana evokacija je oslabljena, registruje se pad podeljene pažnje, ali je podsećanje efikasno i dovodi pamćenje do normale.

U prvim fazama AB registruje se pad u epizodičkom pamćenju, te se prilikom test situacije registruje pad na planu prisećanja prvo verbalnog, potom i vizuelnog materijala, kao i pad u domenu sematičkog pamćenja, za čije ispitivanje se najosetljivijim smatra test kategorijalne fluentnosti (35; 36). U osnovi oštećenja epizodičkog pamćenja nalaze se najverovatnije promene u hipokampusu i okolnim strukturama, dok je za pojavu oštećenja semantičkog pamćenja najverovatnije odgovorna zahvaćenost temporalnog asocijativnog korteksa. Iako se većina istraživača slaže da je prvo zastupljeno kognitivno oštećenje na planu verbalnog pamćenja, u poslednjoj deceniji je utvrđeno da i vizuelno pamćenje može biti inicijalna mnestička prezentacija AB i BKP (37; 38; 39). Implicitno pamćenje je u početnim stadijumima AB većinom očuvano (1;33). Takođe, za AB je karakterističan deficit kratkoročnog pamćenja, koje se prvi primeti prilikom izvođenja neuropsihološkog testiranja, uz prisutno oštećenje i na planu odloženog prisećanja i rekognicije (40).

PAŽNJA I POREMEĆAJ PAŽNJE U AB

Pažnja je složena neuropsihološka funkcija i odnosi se na stanje mozga koje određuje koji će stimuli da utiču na ponašanje (41). Sa kliničkog aspekta, najznačajnija podela pažnje je podela na selektivnu pažnju i pomeranje, produženu pažnju i podeljenu pažnju (42). Selektivna pažnja podrazumeva usmerenost na određeni stimulus i eliminaciju beznačajnih stimulusa, a određena je aktivacijom zadnjih parijetalnih regiona mozga. Produžena pažnja podrazumeva dugotrajnu usmerenost na jedan stimulus i određena je radom fronto-parijetalnih sistema desno. Podeljena pažnja omogućava istovremeno usmeravanje pažnje na dva ili više značajnih stimulusa i za njen rad zadužen je dorzolateralni, prefrontalni korteks i prednji deo cingularnog girusa (1).

Pacijenti oboleli od AB se u početnim stadijumima bolesti žale na otežano usmeravanje pažnje, uz narušenu i oštećenju produženu i podeljenu pažnju. Postoji nekoliko objašnjena narušene pažnje kod obolelih od AB. Jedna od njih podrazumeva da se patološki procesi javljaju u medijalnoj temporalnoj arei, koja je zadužena za epizodičko pamćenje, koji se nadalje šire prema bazalnom telencefalonu i prednjoj cingularnoj kori, a potom ka asocijativnim oblastima temporo-parijetalno. Za proces pažnje bi bilo ključno zahvatanje bazalnog telencefalona, sa daljim širenjem u asocijativne zone (1).

GOVOR I POREMEĆAJ GOVORA U AB

Govor se u najširem smislu reči može predstaviti kao komunikacija simbolima. Usmeni govor se sastoji od četiri elementa: spontani govor, imenovanje (nominacija), razumevanje govora i ponavljanje govora (repeticija) (43). Pored usmenog govora, postoje i dva modaliteta pisanog govora:

čitanje i pisanje. Govorno-jezičke funkcije su lateralizovane u levoj hemisferi kod desnorukih osoba, dok levoruki i ambidekstri ispoljavaju manji stepen lateralizacije, što znači da je kod nekih desna, kod drugih leva, a kod trećih obe hemisfere zadužene za reprezentaciju jezičkih funkcija (44). Anatomski gledano, centralni deo raspoređen oko Sylvijeve fisure je zadužen za reprezentaciju govorno-jezičkih funkcija. Frontalni operkulum i susedne aree predstavljaju sintaksičko-artikulacioni pol jezičke mreže, dok donji deo prvog i drugog temporalnog girusa sa susednim areama odgovara semantičko-leksičkom polu neurokognitivne mreže, koja su povezana asocijativnim putevima koji omogućuju osnovne jezičke aktivnosti, automatsko ponavljanje reči i rečenica i repetitivni govor. Pored kortikalne prezentacije jezičkih funkcija, talamus, strijatokapsularna oblast i paraventrikularna bela masa su takođe uključene u neuroanatomsku osnovu govorno-jezičkih funkcija (45).

Kod bolesnika sa AB, poremećaj govora se javlja u ranoj fazi bolesti sa prisutnom disnomijom, semantičkim parafazijama, blažim smetnjama u razumevanju i ima karakteristike „praznog govora“. U ovoj fazi bolesti značajno je ispitivanje fluentnosti reči, gde je kategorijalna (semantička) fluentnost značajno oštećena u odnosu na fonemsku fluentnost (46). U drugom stadijumu razvija se klinička slika slična transkortikalnoj senzornoj afaziji sa fluentnim i parafazičkim govorom, oštećenog razumevanja govora, imenovanja, čitanja i pisanja. Repeticija je u ovom stadijumu bolesti očuvana, da bi nadalje i ona bila oštećena i tada klinički poremećaj govora progredira do kliničke slike Vernikeove senzorne afazije. Kasnije se razvija mutizam.

EGZEKUTIVNE FUNKCIJE I POREMEĆAJ EGZEKUTIVNIH FUNKCIJA U AB

Egzekutivne funkcije (EF) predstavljaju najviši oblik ljudske aktivnosti koja omogućava osobi da uspešno organizuje samostalno i svrshodno ponašanje (43). One su neophodne u svakodnevnom životu i omogućavaju nam da postojeće kognitivne sposobnosti prilagodimo promenljivim uslovima sredine u kojoj živimo.

Sa kliničkog aspekta, EF se mogu podeliti na komponente koje se odvojeno mogu analizirati i testirati: radna memorija, inhibicija, promena seta i fluentnost (47). Radna memorija može da se predstavi kao vrsta kratkoročnog pamćenja u kome se zadržava informacija radi njene dalje obrade (48). Od strane Baddley-a je 1986. godine formulisana hipoteza o egzekutivnom kontrolnom sistemu kao tročlanoj radnoj memoriji: centralni egzekutivni sistem, fonološka petlja i vizuospacijalna kontura (49). Inhibicija predstavlja sposobnost da se zaustavi dominantan, automatski ili prethodno naučeni odgovor koji može biti neprikladan i nevažan u postojećoj situaciji. Promena seta se može objasniti kao sposobnost modifikovanja pažnje i ponašanja kao odgovor na promene u okolnostima ili

zahtevima. Otežanu izmenu seta karakteriše mentalna rigidnost, perseverativnost i nemogućnost paralelnog obavljanja više radnji. Fluentnost predstavlja sposobnost da se maksimalizuje produkcija verbalnih ili vizuelnih informacija u specifičnom vremenskom okviru uz izbegavanje repetitivnih odgovora. Postoji kategorijalna (semantička), fonemska fluentnost i fluentnost crteža.

EF zavise od integriteta prefrontalnih regiona i moždanih struktura sa kojima su ovi regioni povezani: limbički sistem i bazalne ganglije. Anatomski gledano, za funkcionisanje radne memorije zaduženi su dorzolateralni delovi prefrontalnog korteksa, donji parijetalni režanj levo i difuzno u desnoj hemisferi u regijama prefrontalnog, premotornog, parijetalnog i okcipitalnog korteksa (49). Novija istraživanja ukazuju da su dva neuronska sistema zadužena za uspešan rad EF: fronto-parijetalni deo, u koji su uključeni intraparijetalni sulkus, dorzolateralni prefrontalni korteks, prekuneus i srednji deo cingularnog girusa, i drugi cingulo-operkularni deo, u koji su uključeni dorzalni deo prednjeg cingularnog korteksa, medijalni deo gornje frontalne kore, prednju insulu, frontalni operkulum i prednju prefrontalnu koru (50).

Bolesnici sa AB tokom progresije bolesti ispoljavaju čitav niz poremećaja koji pripadaju disegzekutivnim sindromu. Do pre 20 godina se smatralo da je poremećaj u radu EF karakteristika uznapredovalih stadijuma AB i da su one sačuvane u prekliničkim stadijumima bolesti (51; 52). Poslednjih godina, veliki broj istraživanja je potvrdio postojanje oštećenih EF u najranijim stadijumima AB sa narušenom sposobnošću inhibicije impulsa i otežanom izmenom seta usled nesposobnosti održavanja podeljene pažnje (53; 42). Donošenje odluka je posledica disfunkcije u radu EF. U kasnijim stadijumima AB prisutni su mentalna rigidnost, perseverativnost i smetnje u apstraktnom mišljenju.

VIZUOSPACIJALNE FUNKCIJE I POREMEĆAJ VIZUOSPACIJALNIH FUNKCIJA U AB

Vizuelna percepcija je izvor informacija iz sveta koji nas okružuje. Prve informacije se analiziraju na prijemu na nivou retine i nastavljaju se celim tokom vidnog puta do primarne okcipitalne kore, koja je okružena asocijativnim regionima zaduženim za analizu i interpretaciju modaliteta vizuelne percepcije. Obrada informacija iz domena vizuospacijalnih funkcija je topografski difuzno reprezentovana u mozgu. Neki od značajnih kortikalnih regiona su cingularni korteks, zadnji deo parijetalnog korteksa i subkortikalni regioni, kao što su strijatum i talamus.

Konstrukciona praksija je aktivnost u kojoj se delovi sklapaju i organizuju sačinjavajući jednu celinu, odnosno predmet i za ovu aktivnost neophodna je sposobnost dobrog opažanja delova, prostornog položaja i odnosa, kao i koordinaciju pokreta. Kod lezija desne hemisfere mozga narušen

je opšti plan konstrukcije u prostoru sa distorzijama i perseveracijama. Za levostrane lezije velikog mozga je karakteristično da su očuvanog prostornog plana, ali oskudne u sadržaju. Češće konstrukcione apraksije su desnostrane (45).

Kod bolesnika sa AB u ranom stadijumu se mogu javiti tegobe u vidu otežanog čitanja, zaboravljanja mesta gde se ostavljaju lične stvari, nesnalaženje u poznatom okruženju, poteškoće prilikom parikiranja i vožnje automobila, a koji su posledica oštećenja i vizuospacijalnih funkcija. Prilikom neuropsihološke evaluacije mogu se utvrditi smetnje u diskriminaciji oblika i boja, nesposobnost percepcije kontrasta, smetnje u mentalnoj rotaciji predmeta i konstrukcione dispraksije, smetnje u vizuelnoj diskriminaciji i analizi sadržaja (43). U kasnijim fazama AB dolazi do javljanja prozopagnozije (neprepoznavanja lica) ranije poznatih osoba, kasnije i članova porodice (1).

BIHEVIORALNE PROMENE

Sastavni deo kliničke slike predstavljaju izmene na planu ličnosti. Dok se neke promene naglašavaju sa bolešću, druge se javljaju kod osoba koje nikad nisu imale određene karakterne crte. Spektar poremećaja ponašanja u AB je širok i uključuje: depresiju, apatiju, poremećaje spavanja i hranjenja, agitaciju, agresiju, anksioznost, psihotične manifestacije u vidu halucinacija i sumanutih ideja (1; 33).

Promene na planu ponašanja u AB su veoma izražene i značajne. Prema nekim autorima, anksioznost se javlja u 65% obolelih, potom idu apatija i disforija sa oko 55% (54). Apatija se može definisati kao smanjenje motivacije koje nije porekla sniženja svesti, kognitivnog deficita ili žalosti i najčešće se javlja udružena sa izmenjenim motornim ponašanjem i dezinhibicijom, što su sve ispoljavanja disfunkcije u radu frontalnih režnjeva. Za razliku od apatije sa kojom je slična po nekim karakteristikama, depresija nije vezana za frontalnu disfunkciju, već se često javlja izolovano u prekliničkoj fazi AB. Učestalost depresije u AB varira od istraživanja i kreće se od 15% do 50%, dok je kod nedementih iste starosti učestalost depresije 1-10%. Depresija se pojavljuje nekoliko godina pre ispoljavanja kliničkih znakova AB i smatrana je faktorom rizika, ali se danas češće tumači u sklopu prekliničke faze AB kao rani znak bolesti. Sumanutosti se javljaju sa učestalošću 10% do 70%, a halucinacije 3% do 49% kod obolelih od AB. Varijacije u učestalosti su posledica neujednačenih metodologija ispitivanja poremećaja i različitih dizajna istraživanja. Psihotične manifestacije su češće kod muškaraca. Halucinacije su često povezane sa ekstrapiramidnom simptomatologijom. Psihotična

verovanja u početnim stadijumima su često loš prognostički znak uznepredovalog procesa i brži razvoj psihotičnih manifestacija ukazuje na bržu progresiju bolesti i bržu institucionalizaciju bolesnika (1; 45).

KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE AB

Dijagnoza Alchajmerove bolesti se postavlja prema utvrđenim dijagnostičkim kriterijumima. Do 2011. godine za postavljanje dijagnoze AB korišćeni su kriterijumi National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i Alzheimers Disease and Related Diseases Association (ADRDA), takozvani NINCDS-ADRDA kriterijumi (55).

Implementacija biomarkera uvodi 2011. godine nove kriterijume za postavljanje dijagnoze AB predloženi od strane National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup (NIA-AA) (32). NIA-AA kriterijumi su poboljšani NINCDS-ADRDA kriterijumi i sastoje se dva segmenta: kriterijuma koji se primenjuju u svakodnevnom kliničkom radu i kriterijuma koji se predlažu za istraživačke svrhe.

Kriterijumi koji se primenjuju u svakodnevnom kliničkom radu podrazumevaju ispunjavanje kriterijuma za dijagnozu demencije, potom nivo sigurnosti verovatna AB (neophodni klinički kriterijumi i povećan nivo sigurnosti) i nivo sigurnosti moguća AB.

1. Dijagnoza demencije svih uzroka se postavlja kada kognitivni ili bihevioralni (neuropsihijatrijski) simptomi:

- a) Utiču na sposobnosti funkcionisanja pojedinca u poslu ili aktivnostima svakodnevnog života;
- b) Uzrok su smanjene funkcionalnosti u odnosu na prethodni nivo;
- c) Ne mogu biti objašnjeni delirijumom ili psihijatrijskom bolešću;
- d) Kognitivno oštećenje je otkriveno i potvrđeno uzimajući u obzir anamnezu uzetu od bolesnika i/ili bližnjeg ili na osnovu procene kognitivnih funkcija primenom skrining tehnika ili neuropsihološkog testiranja.
- e) Kognitivno ili bihevioralno oštećenje uključuje minimum dva od sledećih domena:
 - oštećena sposobnost sticanja i upamćivanja novih informacija; simptomi uključuju ponavljanje pitanja ili konverzacija, ostavljanje ličnih stvari, zaboravljanje obaveza, nesnalaženje u familijarnoj sredini;

- oštećeno rezonovanje i rukovanje kompleksnim zadacima, oštećeno rasuđivanje; simptomi uključuju- slabo razumevanje bezbedonosnih pravila, nesposobnost upravljanja finansijama, otežano donošenje odluka, nesposobnost planiranja složenih aktivnosti;
- oštećene vizuospacijalne funkcije; simptomi uključuju: nesposobnost prepoznavanja lica ili uobičajenih objekata ili nemogućnost pronalaženja objekta uprkos očuvanoj oštrini vida, oštećeno rukovanje spravama u domaćinstvu, oblačenje;
- oštećene jezičke funkcije (govor, čitanje, pisanje); simptomi uključuju: teškoće u pronalaženju uobičajenih reči u spontanom govoru, oklevanje, greške u pisanju;
- promene ličnosti i ponašanja; simptomi uključuju za bolesnike netipične fluktuacije ponašanje kao što su: agitacija, oštećena motivacija i inicijativa, apatija, društveno povlačenje, smanjeno interesovanje za prethodne aktivnosti, gubitak empatije, kompulsivno i opsesivno ponašanje, društveno neprihvatljivo ponašanje.

2. **Neophodni klinički kriterijumi za nivo verovatna AB** zahteva ispunjavanje gore navedenih kriterijuma za demenciju i ima sledeća obeležja:

- a) Podmukao početak – simptomi imaju postepen razvoj meren mesecima ili godinama, a ne satima ili danima;
- b) Jasna promena u kognitivnom funkcionisanju na osnovu izveštaja ili opservacije;
- c) U odnosu na inicijalnu prezentaciju, kao najznačajniji kognitivni deficiti dobijeni u anamnezi ili pregledu izdvajaju se amnestička i neamnestička prezentacija.
 - Amnestička prezentacija predstavlja najčešće ispoljavanje AB, a odnosi se na oštećeno učenje i prisećanje skorašnje stečenih informacija. Takođe je potreban dokaz o postojanju oštećenja najmanje još jednog iz drugih kognitivnih domena.
 - Neamnestička prezenacija može biti govorna, vizuospacijalna ili prezenacija sa oštećenjem egzekutivnih funkcija.
 - Govorna prezentacija podrazumeva vodeći deficit u vidu poteškoća prilikom pronalaženja reči uz neophodno prisustvo i oštećenje drugih kognitivnih domena.
 - Vizuospacijalna prezentacija podrazumeva vodeći deficit prostorne kognicije uključujući agnoziju predmeta, neprepoznavanje lica, teškoće u prepoznavanju

celine ili više od jednog objekta (simultanagnozija) i aleksiju, uz neophodan deficit iz drugih kognitivnih domena.

- Prezentacija sa dominantim oštećenjem egzekutivnih funkcija podrazumeva prominentno oštećenje rezonovanja, rasuđivanja i rešavanja problema.

d) Dijagnoza verovatne AB ne bi trebalo da bude postavljena ako postoji:

- bitan dokaz o konkomitantnoj cerebrovaskularnoj bolesti, definisan anamnezom o moždanom udaru koji je vremenski povezan sa početkom ili pogoršanjem kognicije ili prisustvom multiplih ili ekstenzivnih infarkta ili znatnim oštećenjem bele mase mozga u vidu hiperintenznih lezija na MR; ili
- glavno kliničko obeležje demencije Levijevijh tela (DLT); ili
- bitno obeležje bihevioralne varijante frontotemporalne demencije (FTD); ili
- bitno obeležje semantičke varijante primarne progresivne afazije ili nefluentne/agramatičke varijante primarne progresivne afazije; ili
- dokaz o nekoj drugoj, konkurentnoj neurološkoj bolesti ili bilo koja druga fizička bolest ili upotreba lekova koji mogu imati značajan uticaj na kogniciju.

3. Dijagnoza **verovatna AB sa povećanim nivoom sigurnosti** se postavlja kada postoji verovatna AB sa dokumentovanim padom ili verovatna AB kod nosilaca genetskih mutacija.

- a) Verovatna AB sa dokumentovanim padom definisana je dokazom o progresivnom oštećenju kognitivnih funkcija u nekoliko uzastopnih evaluacija, koji je baziran na informacijama dobijenim heteroanamnestički i na osnovu kognitivne procene po standardnom protokolu.
- b) Kod osoba koje zadovoljavaju glavne kliničke kriterijume za verovatnu AB dokaz o genskoj mutaciji (za APP, PSEN1, PSEN2) povećava sigurnost da je stanje uzrokovano patologijom AB. Radna grupa je zabeležila da alel apo ε4 nije dovoljno specifičan da bi bio razmotren u ovoj kategoriji jer predstavlja samo faktor rizika, a nije direktan uzročnik nastajanja AB.

4. Dijagnoza **moćna AB** se postavlja ako postoje glavi klinički kriterijumi uz atipičan tok ili prisustvo etiološki mešovutih formi.

- a) Atipičan tok zadovoljava kliničke kriterijume koji se odnose na kognitivni deficit kod AB, ali se karakteriše ili naglim početkom kognitivnog oštećenja, ili nedostatkom anamnestičkih podataka ili dokumentovane progresije kognitivnog oštećenja.

b) Dijagnoza etiološki mešovitih formi postavlja se kad su zadovoljeni glavni kriterijumi za AB, ali postoji dokaz za:

- konkomitantnu cerebrovaskularnu bolest, definisanu anamnezom o moždanom udaru koji vremenski koincidira sa početkom pogoršanja kognitivnog oštećenja; ili postojanjem multiplih ili ekstenzivnih infarkta ili teškog oštećenja bele mase (hiperintenzitet bele mase na MR); ili
- karakteristike DLT; ili
- druge neurološke bolesti ili neneurološka medicinska komorbidna stanja ili upotreba lekova koji utiču na kogniciju.

Kriterijumi koji su predloženi za istraživačke svrhe podrazumevaju nivo sigurnosti verovatna AB sa dokazom za patofiziološki proces i nivo sigurnosti moguća AB sa dokazom za patofiziološki proces karakterističan za AB.

1. Verovatna AB sa dokazom za patofiziološki proces karakterističan za AB uključuju biomarkere depozicije beta amiloida i biomarkere neurodegeneracije.

- a) Biomarkeri depozicije beta-amiloida su nizak nivo CST A β 42 i pozitivan amiloidni imidžing nalaz pozitronske emisije tomografije (PET).
- b) Biomarkeri neurodegeneracije su povišen CST tau (ukupni i fosforilisani), hipometabolizam fluorodezoksiglukoze u temporoparijetalnom korteksu, neproporcionalna atrofija na strukturalnoj MR u medijalnom, bazalnom i lateralnom temporalnom lobusu i medijalnom parijetalnom korteksu. Smatra se da fosfo tau ima prednost, jer je specifičan za AB.

Međutim, upotreba biomarkera za AB još se ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi, pošto glavni klinički kriterijumi obezbeđuju dobru dijagnostičku tačnost i upotrebljivi su kod većine bolesnika i zato što je potrebna standardizacija nalaza biomarkera između centara.

2. Dijagnoza moguća AB sa dokazom za patofiziološki proces karakterističan za AB se postavlja kada oboleli zadovoljavaju kriterijume za drugi tip demencije različit od AB, ali koji imaju dokaze o biomarkeru specifičnom za patofiziološki proces AB ili zadovoljavaju neuropatološke kriterijume za AB. U slučaju postojanja fenotipa koji nije karakterističan za AB, obe kategorije biomarkera moraju biti pozitivne. Dijagnoza moguće AB sa dokazom o patofiziološkom procesu AB ne isključuje mogućnost da je prisutan i drugi patofiziološki proces.

Inkorporacija postojećih i nekih novih biomarkera iz likvora, krvi ili vizualizacionih metoda zahteva dalje usaglašavanje između različitih centara i vremenskih odrednica u odnosu na tok bolesti.

U aktuelnim kriterijumima je definisane **demencije koje verovatno nisu AB**, a koja podrazumeva:

- a) Ne zadovoljava kliničke kriterijume za AB;
- b) Bez obzira na to što su zadovoljeni klinički kriterijumi za verovatnu ili moguću AB, ima dovoljno dokaza za alternativne dijagnoze, kao što je HIV demencija, demencija u okviru Hantingtonove bolesti ili drugo, što je retko moguće kao preklapanje sa AB;
- c) iako su zadovoljeni klinički kriterijumi za moguću AB, A β i biomarkeri neurodegeneracije su negativni.

BLAGI KOGNITIVNI POREMEĆAJ

Blagi kognitivni poremećaj (BKP) predstavlja stanje u kojem postoji kognitivno oštećenje, uz očuvanu funkcionalnost u svakodnevnom životu, u odsustvu kriterijuma za dijagnozu demencije. Koncept BKP je počeo da se razvija u onom momentu kada je primećeno da određena grupa pacijenata prijavljuje smetnje pamćenja, koji se objektivno mogu potvrditi neuropsihološkim testiranjem, a koji i dalje adekvatno funkcionišu u svakodnevnom životu.

TERMINOLOGIJA I RAZVOJ KONCEPTA BKP

Termin BKP se prvi put pojavljuje u literaturi 1988. godine u radu Reisberga i saradnika da bi se okarakterisali pacijenti u intermedijernoj fazi smetnji pamćenja, koji su na Skali globalne deterioracije ispunjavali stepen 3 (56). Prva definicija BKP je data u radu Petersena i saradnika 1995. godine kao granično ili tranzitorno stanje između normalnog starenja i demencije AB tipa (57).

1999. godine je Petersen sa saradnicima predložio prve dijagnostičke kriterijume na osnovu opservacione studije starenja koja je uključivala zdravu populaciju i dementne pacijente (58). U kriterijumima je grupa obolelih od BKP-a definisana kao osobe sa smetnjama pamćenja potvrđenih padom na testovima epizodičkog pamćenja, koji nisu ispunjavali kriterijume za demenciju, a koji su pored dominantnih smetnji pamćenja mogli imati i smetnje na planu drugih kognitivnih domena. Pacijenti koji nisu imali smetnje pamćenja, a kojima je ustanovljen pad u drugim kognitivnim domenima nisu bili obuhvaćeni ovim kriterijumima, te je uočena potreba za revizijom.

2003. godine je održan sastanak Internacionalne radne grupe za BKP kada su usvojeni revidirani kriterijumi za postavljanje dijagnoze BKP i oni su objavljeni 2004. godine (59). Prošireni kriterijumi za dijagnozu BKP-a su u nomenklaturu uključili sve mogućnosti kognitivnog oštećenja sa naglaskom na smetnje pamćenja, uz nepromenjeno obavljanje svakodневnih životnih aktivnosti i uz isključivanje demencije. Revidirani kriterijumi za dijagnozu BKP-a su uveli podelu BKP-a, koja se i danas koristi. Podela je izvršena na osnovu postojanja smetnji pamćenja na amnestički BKP (a-BKP) i neamnestički BKP (na-BKP). Obe grupe se mogu nadalje podeliti na pojedinačni-domen BKP i multi-domen BKP u zavisnosti da li su zahvaćeni jedan ili više kognitivnih domena istovremeno.

2011. godine su usvojeni NIA-AA kriterijumi za postavljanje dijagnoze „BKP predodređenog za AB“ (60). Ovom revizijom je uveden pojam „BKP predodređeni za AB“ koji podrazumeva BKP sa visokom verovatnoćom progresije u AB. U kriterijumima su sadržani osnovni kriterijumi za

svakodnevni klinički rad i prošireni su kriterijumima koji se predlažu za istraživačke svrhe. Biomarkeri su uvedeni u istraživačke kriterijume sa ciljem za što preciznijom etiološkom dijagnozom „BKP predodređenog za AB“.

Američko udruženje psihijatarata je 2013. godine objavilo peto izdanje Dijagnostičkog i statističkog uputstva za mentalne poremećaje (DSM-5), kojim je definisan pojam blagi neurokognitivni poremećaj (BNKP) (61). Kriterijumi za dijagnozu BNKP se značajno poklapaju sa kliničkim kriterijumima za BKP iz 2011. godine. BNKP je nadalje potrebno podeliti u odnosu na pretpostavljenu etiologiju u pravcu AB, FTD, DLT ili vaskularnog kognitivnog oštećenja (VKO).

Koncept BKP-a se značajno razvio u poslednjih 20 godina zahvaljujući napredovanju nauke i tehnike i potrebi za što ranijom dijagnozom kognitivnih poremećaja, a sa ciljem započinjanja neophodne terapije. Činjenica da je utvrđivanje uzroka nastanka BKP-a od najvećeg značaja za dalje lečenje ukazuju i NIA-AA kriterijumi iz 2011. godine i DSM-5 kriterijumi iz 2013. godine, kojima se indirektno upućuje na značaj korišćenja biomarkera i utvrđivanju etiologije kognitivnih poremećaja u ranim stadijumima (62). Obe klasifikacije podržavaju istraživačku upotrebu i dalje ispitivanje likvoroloških, serumskih i neuroimidžing biomarkera, radi što bolje validacije potencijalnih biomarkera, koji bi jednog dana olakšali postavljanje dijagnoze kognitivnih poremećaja u najranijim fazama nastanka bolesti.

EPIDEMIOLOGIJA BKP

Sa porastom interesovanja naučne javnosti za BKP, u poslednjih 10 godina sprovedena su brojna istraživanja učestalosti BKP-a u opštoj populaciji. Neujednačeni podaci su dobijeni zbog različitih metodoloških pristupa u istraživanjima i korišćenju različitih kriterijuma za postavljanje dijagnoze BKP-a. Većina populacionih studija je koristila kriterijume iz 2004. godine na osnovu kojih je utvrđena prosečna prevalenca svih BKP-a na 18,9% u uzrastnoj dobi preko 60 godina (62), dok je prevalenca a-BKP tri puta manja i iznosi oko 8% (63). Sličan odnos svih BKP-a i a-BKP-a pokazuje i procena incidence kod osoba starijih od 60 godina, gde je incidenca svih BKP-a procenjena na 47,9 na 1000 stanovnika, dok je incidenca a-BKP na 1000 stanovnika procenjena na 15,2 (62; 63).

PROGRESIJA BKP-A U AB

BKP predstavlja stanje sa prisutnim kognitivnim oštećenjem, koje ima tendenciju progresije tokom vremena. U NIA-AA kriterijumima iz 2011. godine definisane su kognitivne karakteristike BKP-

a u okviru kojih se procenjuje i kognitivni pad tokom vremena, čije postojanje podržava dijagnozu BKP predodređenog za AB (60), te su date preporuke za praćenje pacijenata sa postavljenom dijagnozom BKP-a u cilju utvrđivanja moguće progresije u AB. Dosadašnja istraživanja ukazuju da 5-15% pacijenata obolelih od BKP progredira u demenciju (64), dok 45-50% dijagnostikovanih kao a-BKP progredira u AB nakon tri godine praćenja (60).

Prevenција progresije BKP-a u AB je najznačajnija za obolele pacijente i zbog toga je potrebno definisati i suzbijati faktore rizika, kao i utvrditi prediktore progresije bolesti. Faktori rizika za progresiju bolesti se, kao i kod AB, mogu podeliti na: faktore rizika, na koje nije moguće uticati, i faktore rizika, koji su podložni promeni primenom određenih intervencija (stila života ili farmakološkim učinkom). Od svih faktora rizika za razvoj AB, najznačajnija u smislu progresije BKP u AB ističe se hiperinsulinemija sa šećernom bolešću. Pokazano je u radu Li i saradnika da adekvatno lečenje šećerne bolesti smanjuje rizik za kognitivni pad, a samim tim i za progresiju u AB (65).

Aktuelni NIA-AA kriterijumi iz 2011. godine ukazuju da svi potencijalni biomarkeri, sa određenim nivoom sigurnosti, ukazuju na mogućnost progresije BKP u AB (60). U njih se ubrajaju biomarkeri depozicije A β , biomarkeri neurodegeneracije i biomarkeri udruženi sa biohemijskim promenama. Pozitivnim biomarkerima depozicije A β podrazumevaju se snižena vrednost A β 42 u CST i PET amiloidni imidžing sa znacima depozicije A β . U biomarkere neurodegeneracije se ubrajaju povišena vrednost ukupnog/fosfo-tau proteina u CST, pozitivan tau PET imidžing, nalaz smanjenog volumena hipokampusa i medijalna temporalna atrofija na strukturalnoj MR mozga, nalaz smanjene iskoristljivosti glukoze na PET imidžingu, kao i manje ispitani imidžing nalazi: funkcionalna MR mozga (fMR), difuzioni tenzorski imidžing na MR mozga, MR perfuzija, MR spektroskopija, i drugo. Biomarkeri povezani sa biohemijskim promenama su najmanje ispitani i u njih se ubrajaju inflamatorni citokini, pokazatelji oksidativnog stresa i sinaptičke transmisije. Takođe, apo ϵ 4 genotip može biti značajan prediktor za konverziju BKP-a u AB u zavisnosti od utvrđivanja da li je osoba homozigot ili heterozigot za ispitivani alel (1).

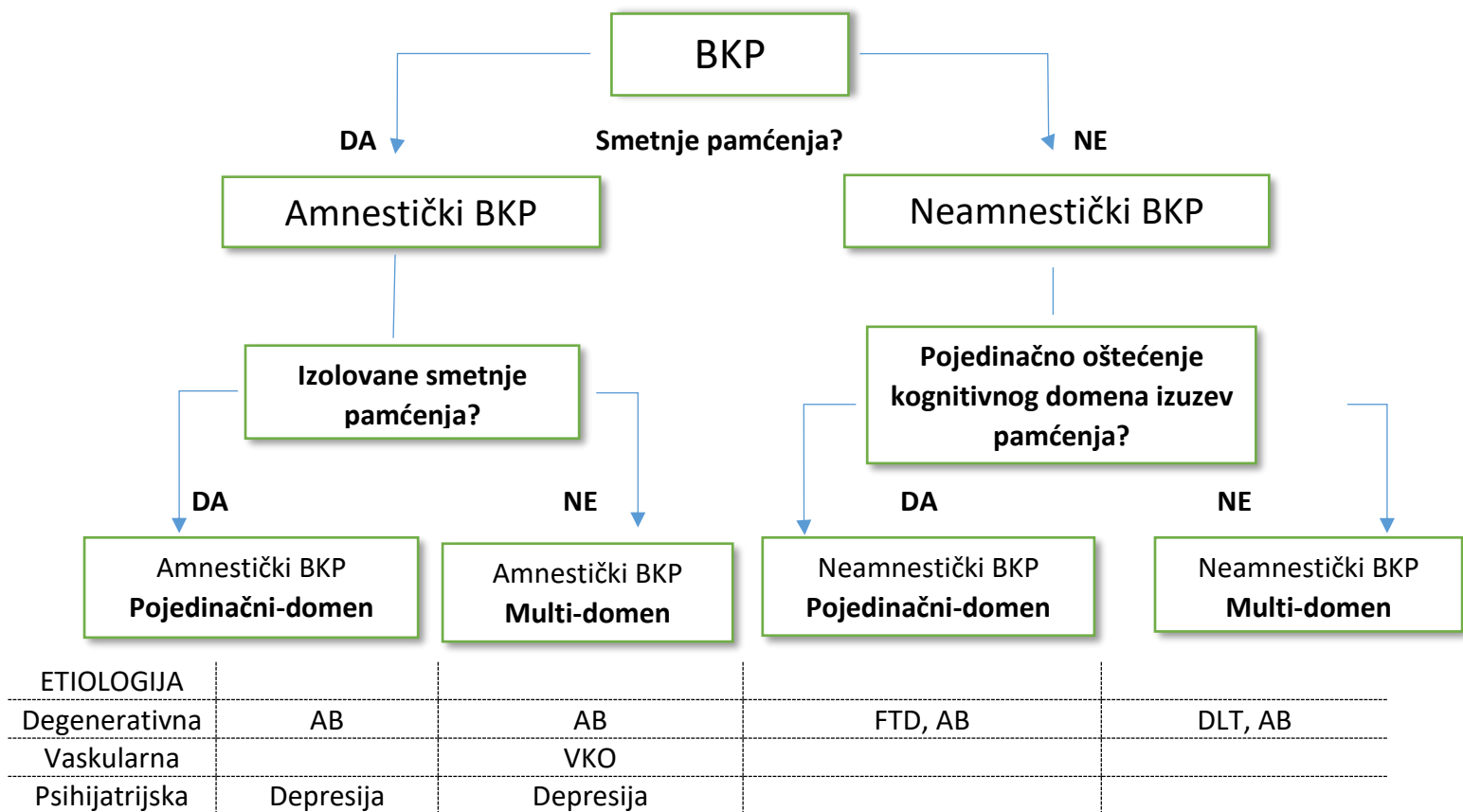
Određeni bihevioralni simptomi u BKP su se u nekim istraživanjima pokazali kao prediktivni u smislu konverzije bolesti u AB (66). Kod 75% pacijenata sa dijagnozom BKP utvrđeno je postojanje depresije, anksioznosti, apatije ili iritabilnosti i kod njih je utvrđen značajan stepen progresije kognitivnog deficita u odnosu na obolele od BKP-a kod kojih nisu registrovani bihevioralni simptomi.

KLINIČKA SLIKA BKP-A

Klinička slika BKP-a se zasniva na smetnjama u domenu pamćenja. Pacijenti ili okruženje pacijenta primećuju zaboravnost za događaje, kojih se pacijent nakon nekog vremena ili podsticaja priseti. Izuzev smetnji u domenu epizodičkog pamćenja, registruje se i pad u domenu kratkoročnog pamćenja, pa su smetnje koje pacijent prijavljuje najčešće vezane za događaje koji su se desili u poslednjih šest meseci. Detaljnijom kliničkom i neuropsihološkom evaluacijom mogu se utvrditi i smetnje u domenu pažnje, sa smetnjama u usmeravanju pažnje i poteškoćama u održavanju produžene pažnje. Na planu govora se mogu uočiti disnomije. Takođe se često registruju i smetnje u domenu egzekutivnih funkcija u vidu mentalne rigidnosti, poteškoća u izmeni seta ili blažeg oštećenja na planu inhibicije odgovora (45).

Pored smetnji na planu kognitivnog funkcionisanja, oboleli od BKP ispoljavaju različiti spektar bihevioralnih simptoma, kao što su depresija sa učestalošću od 7,5%, agresija kod 10% obolelih, psihomotorna agitacija u 38% slučajeva, sumanute ideje kod 14% i halucinacije kod 4% obolelih od BKP-a (67).

Prema ranije navednim kriterijumima za postavljanje dijagnoze BKP iz 2003. godine, BKP se deli na a-BKP i na-BKP i svaki od poremećaja se nadalje raščlanjuje na pojedinačni-domen BKP i multi-domen BKP, u zavisnosti od registrovanog pada postignuća u određenim kognitivnim domenima (59). Neuropsihološki gledano, klinička slika BKP-a može da ukaže na potencijalnu etiologiju BKP-a, koja je prikazana na Slici 1 (68). A-BKP najčešće progredira u AB, kako pojedinačni-domen, tako i multi-domen, dok na-BKP češće progredira u FTD ili DLT, mada se ni konverzija u AB ne može sa sigurnošću isključiti, s obzirom na postojanje atipičnih prezentacija AB koje su tada najčešća dijagnoza.



Slika 1. Podela BKP-a prema kriterijumima za postavljanje dijagnoze BKP-a iz 2003. godine i povezanost sa mogućom etiologijom u odnosu na neuropsihološki fenotip BKP-a (Petersen, 2016)

KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE BKP PREDODREĐENOG ZA AB

Dijagnoza BKP-a se postavlja na osnovu usvojenih NIA-AA kriterijuma za postavljanje dijagnoze BKP predodređenog za AB (60). Podeljeni su na osnovne kriterijume za svakodnevni klinički rad i kriterijume koji su predloženi za istraživačke svrhe.

I. Klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze BKP podrazumevaju:

A. Potvrdu kliničkih i kognitivnih kriterijuma da:

- postoji promena u kognitivnom funkcionisanju primećena od strane bolesnika ili bliske osobe;
- postoji objektivan dokaz oštećenja jednog ili više kognitivnih domena, a treba da bude procenjeno formalnim ili priručnim/neformalnim testovima za utvrđivanje kognitivnog funkcionisanja u multiplim domenima;
- postoji očuvana nezavisnost u svakodnevnom životu;
- je odustna demencija;

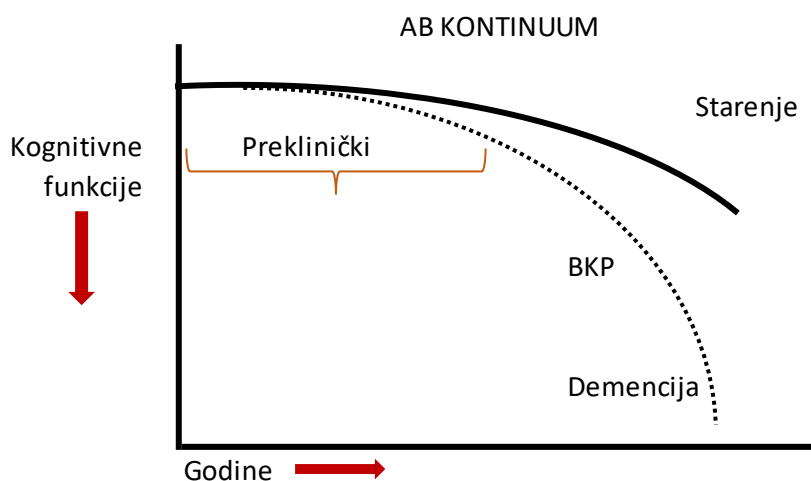
B. Proveru da li je etiologija BKP-a konzistentna sa AB patofiziološkim procesima na osnovu:

- isključenja vaskularnih, traumatskih i somatskih uzroka kognitivnog pada, kada je moguće;
- obezbeđivanja dokaza za longitudinalni pad u kognitivnom statusu, kada je moguće;
- utvrditi anamnezu koja ukazuje na genetske aspekte AB, kada je relevantno.

- II. **Kriterijumi koji se koriste u istraživačke svrhe** podrazumevaju ispunjavanje osnovnih kliničkih kriterijuma i uključuju upotrebu biomarkera depozicije A β i biomarkera neurodegeneracije.
- A. BKP- osnovni klinički kriterijumi: kada su ispunjeni osnovni klinički kriterijumi i kada biomarkeri depozicije A β i neurodegeneracije nisu testirani, nisu determinišući ili su kontradiktorni (nivo verovatnoće za AB etiologiju je neinformativan);
- B. BKP predodređen za AB- intermedijerna verovatnoća: kada su ispunjeni osnovni klinički kriterijumi i kada su biomarkeri depozicije A β pozitivni, a biomarkeri neurodegeneracije nisu testirani ili kada biomarkeri depozicije A β nisu testirani, a biomarkeri neurodegeneracije su pozitivni (nivo verovatnoće za AB etiologiju je intermedijeran);
- C. BKP predodređen za AB- visoka verovatnoća: kada su ispunjeni osnovni klinički kriterijumi i kada su i biomarkeri depozicije A β i neurodegeneracije pozitivni (nivo verovatnoće za AB etiologiju je visok);
- D. BKP sa malom verovatnoćom progresije u AB: kada su osnovni klinički kriterijumi ispunjeni i kada su i biomarkeri depozicije A β i neurodegeneracije negativni (nivo verovatnoće za AB etiologiju je nizak). S obzirom da ovi bolesnici i dalje imaju mogućnost razvoja AB, neophodno je ponovno razmatranje drugih etiologija.

AB KONTINUUM

Termin AB kontinuum se prvi put pojavljuje u literaturi 2011. godine u NIA-AA preporukama za definisanje prekliničkog nivoa AB (69). Termin obuhvata spektar kliničkih entiteta definisanih od strane nekoliko radnih grupa za AB u nadolazećim godinama.



Slika 2. Shematski prikaz kliničke trajektorije fiziološkog starenja i kontinuum Alchajmerove bolesti (AB), u kom su slikovito prikazane faze bolesti u odnosu na pogoršanje kognitivne funkcije i godine života: pretklinička faza bolesti, potom Blagi kognitivni poremećaj (BKP) i na kraju demencija (69)

NIA-AA preporuke iz 2011. godine pod pojmom AB kontinuum podrazumevaju tri klinička entiteta: osobe na prekliničkom nivou AB, u potpunosti klinički asimptomatske sa pozitivnim biomarkerima koji sugerišu progresiju u pravcu AB patologije; osobe obolele od BKP predodređenog za AB i osobe obolele od AB (69; 60; 32). U svakodnevnoj, kliničkoj praksi se do danas upotrebljavaju NIA-AA preporuke iz 2011. godine za BKP i AB.

Internacionalna radna grupa (IRG) na čelu sa Dubois-om je 2007. godine predložila istraživačke kriterijume za dijagnozu AB u kojima se prvi put pojavljuju biomarkeri u osnovnim kriterijumima za postavljanje dijagnoze (70). Oni se sastoje od osnovnog kliničkog kriterijuma, koji podrazumeva dokaz o padu u domenu epizodičkog pamćenja sa lošim postignućem na testovima prisećanja reči, koji se ne popravlja na ponavljanje, i podržavajućih kriterijuma na strukturalnoj MR mozga, PET-u i nalazom pozitivnih biomarkera u CST. Revizija IRG kriterijuma je usledila 2010. godine u kojima je najznačajnija promena u dotadašnjem shvatanju bilo razdvajanje kliničkog shvatanja AB od patologije bolesti, Alchajmerove patologije (71). U njima je predloženo definisanje pretkliničkog stanja u Alchajmerovoj

patologiji kod osoba koje nemaju kognitivne smetnje i podjeljeno je na dva entiteta: asimptomatske osobe pod rizikom, kod kojih su biomarkeri depozicije amiloida ili tau proteina pozitivni, i presimptomatske osobe, kod kojih je potvrđeno postojanje jedne od tri nasledne mutacije za genetske forme bolesti sa punom penetrantnošću (APP, PSEN1 ili PSEN2). Takođe, predloženo je definisanje neamnestičkih i mešovutih prezentacija AB. 2014. godine su dopunjeni IRG kriterijumi i preciznije su definisani termini tipične i atipičnih prezentacija AB, u smislu kliničkog ispoljavanja i proširen je profil biomarkera uvođenjem amiloidnog PET-a u biomarkere depozicije amiloida (72). Za postavljanje dijagnoze tipične ili atipične forme AB, bilo je potrebno ispunjavanje obe grupe kriterijuma: kriterijuma kliničkog ispoljavanja i kriterijuma in vivo dokaza Alchajmerove patologije, čime je dat veći značaj biomarkerima u dijagnostici bolesti AB kontinuuma. Od 2016. godine je i u kriterijumima IRG prihvaćen koncept AB kontinuuma na mestu ranije prihvaćena tri različita klinička entiteta (73).

Jack i saradnici su 2016. godine predložili novu ATN klasifikacionu shemu biomarkera AB koja vrši podelu biomarkera na: biomarkere depozicije β amiloida- A (kortikalno vezivanje amiloidnog PET liganda ili snižen A β 42 u CST), biomarkere depozicije patološkog tau proteina- T (povišen fosforilisani tau protein u CST ili kortikalno vezivanje tau PET liganda) i biomarkere neurodegeneracije ili oštećenja neurona- N (povišeni ukupni tau protein u CST, smanjeno nakupljanje glukoze na PET-u i atrofija na MR mozga), čime su razdvojeni biomarkeri patološkog tau nakupljanja i neurodegeneracije, pošto je pokazano da su biomarkeri depozicije amiloida i patološkog tau proteina specifični za razvoj AB patologije, dok su biomarkeri neurodegeneracije nespecifični za proces neurodegeneracije, jer su takođe prisutni i u ne-AB patologiji (74).

Na osnovu ATN klasifikacije, 2018. godine su predloženi novi istraživački NIA-AA kriterijumi Alchajmer kontinuuma (75). Novim preporukama je dosadašnja, klinička definicija AB promenjena u termin koji nije određen kliničkim ispoljavanjem, kako se smatralo do sada, nego je određen nakupinom neuropatoloških promena in vivo definisanim biomarkerima, a postmortem patohistološkim pregledom. Na osnovu ATN klasifikacije predloženi su pojmovi biomarker profila koji odgovaraju biomarker kategorijama: normalni AB biomarkeri, Alchajmer kontinuum i ne-AB patološke promene. Alchajmer kontinuum je nadalje podeljen na AB i Alchajmerovu patološku promenu, a sve u zavisnosti od prisustva ili odsustva biomarkera specifičnih za AB. S obzirom na prepoznavanje i prihvatanje i kognitivnog kontinuuma, dopunski su definisani kognitivni nivoi u dve nomenklature: prva se odnosi na određivanje nivoa na osnovu sindroma (kognitivno neoštećena

osoba, BKP i demencija) i druga na kliničko-numeričko određivanje nivoa bolesti kod osoba definisanih kao Alchajmer kontinuum (nivo 1-6).

ULOGA BIOMARKERA U RAZUMEVANJU AB KONTINUUMA

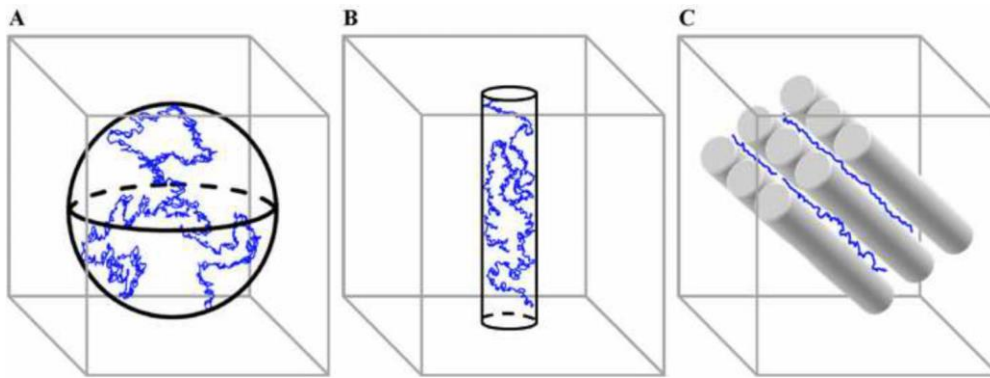
Zahvaljujući brzom razvoju biomarkera AB od 2011. godine do danas, došlo je do značajne promene u shvatanju AB u od kliničko-patološkog entiteta, koji definiše pojedinačnu bolest sa definitivnom patohistološkom dijagnozom postmortem i verovatnom kliničkom dijagnozom zaživotno (55), pa do kliničkog-biomarker entiteta definisanog od strane IRG na čelu sa Dubois-om (70; 71; 72; 73), do najnovije definicije AB kao biološkog konstrukta koji se zaživotno može definisati ekskluzivno biomarkerima depozicije β amiloida i tau proteina (75).

Činjenica da su sada poznati biomarkeri u velikoj meri promenili razumevanje prirode AB i doveli do definisanja AB u sklopu AB kontinuumu, ukazuje na značaj ispitivanja svakog potencijalnog biomarkera u cilju što preciznije zaživotne dijagnoze bolesti iz spektra AB kontinuumu. Takođe, ispitivanje mogućih biomarkera bi moglo uticati i na ranije postavljanje dijagnoze u sklopu AB kontinuumu, počevši od prekliničkih faza, što bi omogućilo ispitivanje i primenu potencijalno novih terapijskih mogućnosti, koji bi sprečili ili usporili progresiju bolesti. Pokazano je da se promene u mozgu u Alchajmer patologiji dešavaju 10-20 godina pre pojave prvih kognitivnih simptoma kod osoba sa genetskim opterećenjem (76), kao i da se moždana arofija registruje 1-8 godina pre pojave kognitivnog oštećenja u familijarnim formama bolesti (77). S obzirom na napredak radioloških tehnika, najviše novih mogućnosti za detekciju promena na mozgu se otvaraju na polju neinvazivnih radioloških, imidžing tehnika, koje u prekliničkoj fazi mogu detektovati suptilne promene bele mase, minimalne promene u metabolitima mozga i abnormalnosti neuronskih mreža na funkcionalnoj MR mozga. U neinvazivne radiološke tehnike se ubrajaju difuzioni tenzorski imidžing na MR mozga, funkcionalna MR mozga u stanju mirovanja (fMR, resting-state fMR), ASL MR mozga (arterial spin labeling MR), kao i PET tehnika u koje se ubrajaju već prihvaćeni biomarkeri amiloidnog i tau PET-a i biomarker metabolizma glukoze na PET-u (78).

DIFUZIONI TENZORSKI IMIDŽING

Difuzioni tenzorski imidžing na MR endokranijuma (DTI) je neinvazivna metoda razvijena u poslednjoj deceniji XX veka (79). U ovoj MR tehnici, signal zavisi od kretanja molekula vode u mikroskopskom okruženju i opisuje se srednjim pomerajem molekula vode, proporcionalanom kvadratnom korenu iz proizvoda koeficijenta samodifuzije D i vremena difuzije. Parametar D zavisi od celularnosti, viskoznosti medijuma, orijentacije i veličine ćelija i struktura koje obrazuju i veličine ekstraćelijskog prostora u kojem se molekuli vode kreću, zbog čega se koristi kao indirektna mera mikrostrukture u tkivima. Kako se mikrostrukturne karakteristike tkiva razlikuju kod patologijom zahvaćenih i zdravih tkiva, vrednosti i mape koeficijenta samodifuzije (u MR terminologiji prividni difuzioni koeficijent, ADC) mogu, u kombinaciji sa drugim MR tehnikama, pomoći u diferencijaciji patoloških stanja (80; 81).

DTI se bazira na principu difuzije, koja predstavlja spontano kretanje molekula iz zone veće u zonu manje energije. Postoje dve vrste difuzivnosti: izotropna i anizotropna. Izotropna difuzivnost je karakteristika homogenih medijuma, kao što su i komore mozga, gde se molekuli vode kreću slobodno, bez prisustva barijera (82). Anizotropna difuzivnost je karakteristika dobro organizovanih tkiva, kao što su putevi bele mase mozga, kada molekuli ne mogu slobodno da se kreću u svim pravcima, nego zavise od strukture tkiva kojim su okružene. Voda u anizotropnom okruženju difunduje brže u pravcu pružanja određene strukture, a sporije ako se pomera normalno na pravac pružanja određene strukture. Strukture koje otežavaju kretanje vode perpendikularno na orijentaciju aksona uključuju mijelinski omotač, aksonalne membrane i neurofilamente u aksoplazmi (83). Pomoću DTI metode mogu se opisati veličina, ugao i pravac difuzione anizotropije (84). Na slici 3 su shematski prikazane vrste difuzije i način na koji se molekuli vode kreću u ovakvim strukturama (81). Što su tkiva organizovanija, to je anizotropija kretanja molekula vode veća. U okviru bele mase, difuzija vode je najveća duž traktusa koji sadrže najveći broj paralelnih vlakana, kao što je korpus kalozum (85).



Slika 3. Shematski prikaz difuzije molekula vode na DTI u izotropnom i anizotropnom okruženju (81). Na slici A je prikazana sfera, gde ima minimalno bioloških barijera, te je difuzija izotropna (komore velikog mozga). Na slici B je prikazan cilindar, kao model fibroznih bioloških struktura kod kojih je difuzija moguća u više pravaca, ali je uslovljena dimenzijama cilindra i difuzivnost je anizotropna. Na slici C je prikazana visoko organizovana struktura aksonskih vlakana, na kojoj je kretanje molekula vode uslovljeno strukturom, te je difuzija značajno anizotropna.

PARAMETRI DTI

U DTI metodi se upotrebljava najmanje šest međusobno nekolinearnih difuzionih gradijenata, da bi se na osnovu njih konstruisao difuzioni tenzor za svaki vokal (80). Rešavanjem problema svojstvenih vrednosti tenzora, dobijaju se glavni pravci difuzije unutar voksel (međusobno ortogonalni vektori) i vrednosti koeficijaneta difuzije duž tih pravaca (svojstvene vrednosti). Na osnovu njih se konstruiše difuzijski elipsoid, čija se najduža osa podudara sa dominantnim pravcem difuzije u datom vokselu. Model tenzora je predstavljen sa 3x3 simetričnim matricom ili većom. Prosečno vreme snimanja na MR aparatu jačine 3 Tesla (T), radi dobijanja DTI slike celog mozga, je danas skraćeno na oko 5 minuta, sa prosečno 30 difuzionih pravaca i rezolucijom u ravni 2-3 mm.

Matematičkim kombinacijama difuzijskih koeficijenata λ ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) dobijaju se mape difuzijskih parametara: srednja difuzivnost (SD), frakciona anizotropija (FA), radijalna difuzivnost (RD) i aksijalna difuzivnost (DA). SD je mera ukupne difuzivnosti u vokselu i dobija se izračunavanjem srednje vrednosti tri vrednosti difuzionih koeficijenata ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) u difuzionom tenzoru. FA je matematička mera stepena anizotropije difuzije u datom vokselu. Računa se pomoću tri vrednosti difuzionih koeficijenata ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) u difuzionom tenzoru, kao relativna razlika između najdužeg vektora λ_1 kada se uporedi sa druga dva kraća vektora λ_2 i λ_3 (81). Vrednost FA je 0 kod izotropnih sredina, a u anizotropnim sredinama se približava vrednosti 1. DA predstavlja difuzioni koeficijent duž

pravca vektora maksimalne difuzije (λ_1), dok RD predstavlja srednju vrednost difuzionih koeficijenata dva vektora normalna na pravac pružanja λ_1 vektora ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$). Sva četiri DTI parametra su prikazana na slici broj 4. sa jednačinama za svaki pojedinačni parametar (82; 81).

SD je mera difuzije molekula vode i obrnuto je proporcionalna gustini membrana u tkivu. Viša SD ukazuje na povećanje difuzije, oštećenje tkiva i smanjenje gustine membrana i barijera (82). U moždanom parenhimu može da ukaže na edem ili nekrozu. Parametar FA je indikator integriteta mijelinskog omotača i aksonih membrana (82). Promene u njegovoj vrednosti mogu da ukažu na ugrožavanje integriteta nervnih traktova od strane patološkog procesa. Povišena RD je povezana sa gubitkom mijelinskog omotača i ukazuje na neku degenerativnu, preciznije demijelinacionu bolest centralnog nervnog sistema (86; 87). Snižena DA upućuje na oštećenje aksona (aksonalnu degeneraciju) sa znacima za oticanje aksona, fragmentaciju i akumulaciju organela (87; 88).

$$DA = \lambda_1$$

$$DR = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$$

$$SD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

A.

B.



Slika 4. A. Matematičke jednačine za izračunavanje DTI parametara: aksijalne difuzivnosti (DA), radialne difuzivnosti (RA), srednje difuzivnosti (SD) i frakcione anizotropije (FA). U jednačinama se upotrebljavaju vrednosti tri pojedinačna vektora λ_1 , λ_2 i λ_3 . B. Prikaz trodimenzionalnog oblika anizotropne difuzije sa tri glavna vektora λ_1 , λ_2 i λ_3 (81)

METODE DOBIJANJA I ANALIZE DTI PARAMETARA

U DTI metodi, trenutno postoji nekoliko načina da dobijanje DTI parametara u post-procesingu. Prvi metod je ručno određivanje regiona od interesa (ROI), druga metoda je voksel-zavisna analiza (voxel-based analysis, VBA), treća traktus-zavisna prostorna statistika (tractus-based spatial statistics, TBSS) i najnovija metoda zasnovana na analizi vlakna (fiber-based analysis, FBA) (89; 90; 91). ROI metoda podrazumeva manuelno opcrtavanje ROI radi utvrđivanja parametara puteva

bele mase za koji se pretpostavlja da se projektuje u određenom regionu. Metoda zahteva dosta vremena za sprovođenje i korisna je kada je već poznato da postoji abnormalnost u određenom traktusu, a da je potrebna dalja anatomska identifikacija promene (90). Sledeća u nizu je VBA metoda, koja je u potpunosti automatizovana, stoga bez uticaja subjektivnosti, i prikazuje DTI parametre u grupama na mapi celog mozga (90). Nakon utvrđivanja ograničenja VBA metode, razvijena je TBSS metoda, koja takođe predstavlja automatizovani proces generisanja DTI parametara sa voksel-zavisne mape mozga, ali koja je u toku procesa generisanja parametara analizira vrednosti u odnosu na zajednički standardizovani FA skelet za ispitivanu populaciju, radi dobijanja što objektivnijih i senzitivnijih rezultata (92; 90). FBA metoda prevazilazi ograničenja svih dosadašnjih metoda sa jasnim definisanjem svakog traktusa u vokselu, na osnovu njegove orijentacije, dajući time preciznije informacije o DTI parametrima u zonama bele mase sa velikim brojem ukrštenih vlakana (91).

PUTEVI BELE MASE MOZGA

Strukture mozga vizuelizovane kao bela masa mozga na MR pregledu su sastavljene od dugih produžetaka nervnih ćelija, aksona, grupisanih u snopove aksonskih vlakana, koji se nazivaju traktusi ili fascikulusi. Putevi bele mase mozga se dele prema funkcionalnosti u povezivanju udaljenih moždanih struktura na: puteve moždanog stabla i puteve velikog mozga (93).

Putevi bele mase velikog mozga se dalje dele na: projekcione, asocijativne i komisuralne puteve moždanih hemisfera (94). Projekciona vlakna povezuju koritkalne i subkortikalne strukture sive mase. Ovo su dugi putevi bele mase i dalja podela se vrši na: kratke projekcione puteve, koji povezuju korteks cerebruma sa talamusom (kortikotalamička i talamokortikalna vlakna) i duge projekcione puteve, koja predstavljaju kortikoeferentna vlakna (kortikobulbarni trakt, kortikopontini trakt, kortikoretikularni i kortikospinalni trakt). Projekcioni putevi, prolazeći pored subkortikalnih struktura sive mase (talamusa, nukleusa kaudatusa i putamena) formiraju anatomsku strukturu pod nazivom kapsula interna, koja se anatomski gledano, deli na prednji krak, zadnji krak i retkolentikularni deo kapsule interne. Daljim približavanjem korteksu cerebruma, projekcioni putevi formiraju koronu radijatu. Pored koritko-talamičkih aferentnih i eferentnih veza i dugih projekcionih puteva, u strukture korone radijate se uključuju i komisuralna vlakna. Anatomski, korona radijata se deli na prednju, zadnju i gornju koronu radijatu. (93; 94)

Asocijativna vlakna povezuju dve kortikalne regije i dalje se dele na kratke i duge asocijativne puteve bele mase. Kratki asocijativni putevi, poznati pod nazivom U-vlakna, povezuju regije unutar jednog lobusa i susedne giruse. Dugi asocijativni putevi povezuju udaljene lobuse i formiraju velike snopove nervnih vlakana. U njih se ubrajaju: gornji longitudinalni fascikulus, gornji fronto-okcipitalni fascikulus, donji longitudinalni fascikulus, donji fronto-okcipitalni fascikulus i fascikulus uncinatus. Gornji longitudinalni fascikulus se nalazi na gornje-spoljašnjoj strani putamena u vidu luka koji daje grane za četiri lobusa (frontalni, parijetalni, okcipitalni i temporalni). Najznačajnije uloge ovog fascikulusa su započinjanje motorne aktivacije, uloga u produkciji govora i prostornoj pažnji (95) i oštećenje ovog puta može da dovede do smetnji u započinjanju govora, transkortikalne motorne afazije i pojave anomija sa redukcijom spontanog govora (levo) (96). Gornji fronto-okcipitalni fascikulus se pruža od frontalnog lobusa i gornje strane prednjeg kraka kapsule interne, duž spoljašnje-lateralne strane nukleusa kaudatusa, pa sve do korone radijate i u najznačajnije funkcije se ubrajaju vizuo-prostorno procesiranje, sposobnost perifernog vida, vizuelna motorna percepcija,

kao i produkcija govora (95). Oštećenje ovog puta može da dovede do kondukcione afazije, smetnji u započinjanju govora sa anomijama, ideacijonoj apraksiji i depresivnim poremećajima (levostrano oštećenje), kao i levi hemispacijalni neglekt (desnostrano oštećenje) (96). Dva asocijativna puta, donji longitudinalni fascikulus i donji fronto-okcipitalni fascikulus, povezuju okcipitalni i temporalni režanj na dva sagitalna nivoa i oba učestvuju u formiranju sagitalnog stratuma u posteriornim regijama mozga, a potom i retrolentikularnog dela kapsule interne. Donji longitudinalni fascikulus ima značajnu ulogu u prepoznavanju objekata, vizuelnoj diskriminaciji i pamćenju (95). Imajući u vidu da integriše informacije vizuelnih, limbičkih i mnestičkih regiona, oštećenje ovog puta dovodi do smetnji vizuelnog pamćenja, pojave vizuelne agnozije i aleksije (96). Donji frontalno okcipitalni fascikulus je značajan u semantičkom procesiranju podataka, emocionalno-kognitivnim interakcijama i prepoznavanju i diskriminaciji objekata (95), te njegovo oštećenje može da dovede do pojave semantičkih parafazija u govoru, smetnji u vizuelnoj rekogniciji, prostornim odnosima, vizuelnoj agnoziji i dr (96). Fascikulus uncinatus povezuje prednji temporalni pol sa orbito-frontalnim korteksom (94). Najznačajnije funkcije su mu vezane za proces pamćenja, dominantno odloženog prisećanja i prizivanja ranije upamćenog sadržaja, kao i govora povezanog sa semantičkim sistemom (97).

Kapsula eksterna je tanak snop puteva bele mase koji se nalazi sa spoljašnje strane lentiformnog nukleusa i sastoji se od asocijativnih puteva: gornjeg longitudinalnog fascikulusa, donjeg fronto-orbitalnog fascikulusa i fascikulusa uncinatusa (93).

Tri asocijativna snopa vlakana koji povezuju strukture limbičkog sistema su cingulum, forniks i strija terminalis. Cingulum je struktura koja se pruža od ventralne strane hipokampusa duž dorzalne strane korpusa kalozuma i prenosi aferentna vlakna cingularnog girusa do entorinalnog korteksa. U funkcionalnom smislu se deli na prednji i zadnji cingulum. Oštećenje prednjeg cinguluma prate egzekutivne disfunkcije, smetnje na planu pažnje, spontanog govora i razvoj depresije, dok je oštećenje zadnjeg cinguluma praćeno oštećenjem verbalnog i vizuelnog pamćenja (96). Forniks predstavljaju aferentna i eferentna vlakna između hipokampusa i septalne regije. Od mamilarnih tela se pružaju kolumne forniksa, koje su u lateralizovane, dalje se spajaju u telo forniksa, da bi potom formirale dva odvojena kraka forniksa koji se dalje projektuju u hipokampuse. Strija terminalis je asocijativno malo limbičko vlakno koje povezuje amigdale, septalnu regiju i hipokampus. Oštećenje ove regije prate smetnje na planu verbalnog pamćenja, sa oštećenim usvajanjem novog sadržaja,

oštećenjem rekognicije, kao i oštećenje vizuelnog pamćenja u slučaju zahvatanja desnog puta fornix-strija terminalis (96).

Komisuralna vlakna povezuju desnu i levu hemisferu međusobno. Najveće komisuralno vlakno kod čoveka je korpus kalozum. Veći deo vlakana korpusa kalozuma povezuje hemisfere na istovetnim mestima, kao odraz u ogledalu, iako postoji i manji broj vlakana koja se asimetrično projektuju u suprotnu hemisferu. Korpus kalozum se anatomski sastoji od kolena, tela i splenijuma. S obzirom da povezuje dve hemisfere, oštećenje korpusa kalozuma može da dovede do ispada većine kognitivnih funkcija (93; 96).

PATOFIZIOLOGIJA OŠTEĆENJA BELE MASE U BOLESTIMA AB KONTINUUMA

Bolesti iz spektra AB kontinuuma sa AB kao najznačajnijom se karakterišu depozicijom SP i NFK koje dovode do gubitka nerava, što posledično dovodi do atrofije određenih delova mozga. U tipičnoj kliničkoj slici demencije sa vodećom amnestičkom prezentacijom, bolešću su u početku zahvaćeni medijalni temporalni regioni sa hipokampusom i entorinalnim korteksom, nadalje zahvatajući široke regione temporalnog i parijetalnog korteksa (98). Pored zahvaćene sive mase mozga, degenerativne promene dovode i do oštećenja bele mase mozga u neposrednoj blizini bolešću zahvaćenog korteksa (99).

Dosadašnjim ispitivanjem oštećenja bele mase kod BKP-a i AB izdvojilo se nekoliko teorija koje bi mogle dati objašnjenje patofizioloških promena kojima podleže bela masa u bolestima AB kontinuuma.

Prva u nizu teorija oštećenja bele mase kod pacijenata obolelih od BKP-a i AB smatra da su mikrostrukturne promene bele mase posledica anterogradne Wallerian-ove degeneracije. Prema ovoj teoriji, dolazi do gubitka nervnih ćelija i posledično oštećenja okolnih aksona. U DTI istraživanjima je pretpostavljeno da nakon oštećenja neurona dolazi do povećanja ekstraćelijske tečnosti, koja nadalje dovodi do aksonalne degeneracije (99; 100; 101; 102; 103). U radu Cho i saradnika je utvrđeno da je atrofija tela korpusa kalozuma, kao posledica gubitka interhemisferičnih vlakana, verovatno uzrokovana Wallerian-ovom degeneracijom okolnih kortikalnih temporo-parijeto-okcipitalnih struktura (101). Takođe, neke od DTI studija prijavljuju sniženje FA i povišenje SD, kao znak sniženja integriteta bele mase, u regiji hipokamusa i parahipokampalnoj belo masi u neposrednoj blizini zahvaćenih kortikalnih temporalnih regiona (105). Huang i saradnici smatraju da neurodegeneracija nervnih ćelija u cerebralnom korteksu dovodi do gubitka bele mase, jer posledično

dolazi do gubitka interkortikalnih (asocijativnih i komisuralnih) i ekstrakortikalnih (projekcionih) nervnih vlakana (102). U velikoj meta analizi Sextona i saradnika, koja je obuhvatila 41 DTI studiju, analizirani su parametri FA i SD u regionima bele mase u BKP i AB i ovom analizom je ustanovljeno da promene bele mase na DTI uopšteno gledano anatomski prate atrofiju sive mase, čime je data još jedna potvrda teoriji Wallerian-ove degeneracije u nastanku lezija bele mase kod bolesti AB kontinuuma (105).

Druga u nizu, teorija retrogeneze pretpostavlja da je smanjenje integriteta bele mase posledica oštećenje mijelinskog omotača, koje se u BKP i AB dešavaju suprotnim redosledom od mijelogeneze, a direktna je posledica AB patologije (106). Kasno-mijelinizirajući regioni u mozgu, kao što su regioni frontalnog i temporalnog neokorteksa, karakterišu se malim brojem oligodendrocita, za razliku od rano-mijelinizirajućih regiona mozga, kao što su primarni senzomotorni regioni parijetalnog korteksa, gde je prisutan veći broj oligodendrocita i veća količina sintetisanog mijelina. Oligodendrociti kasno-mijelinizirajućih regiona proizvode mijelin za veliki broj vlakana sa malim dijametrom, dok oligodendrociti rano-mijelinizirajućih regiona proizvode mijelin za manji broj vlakana sa velikim dijametrom. Oligodendrociti su ćelije sa najvećom količinom gvožđa od svih nervnih ćelija. U situacijama oksidativnog stresa, kao što je depozicija A β amiloida, dolazi do destrukcije oligodendrocita u kasno-mijelinizirajućim regionima, oslobađanja gvožđa i promovisanja daljeg stvaranja i depozicije SP kod obolelih od AB (104; 107). Prema modelu retrogeneze, u DTI studijama su registrovane snižene vrednosti FA kod pacijenata obolelih od AB u kasno-mijelinizirajućim kortiko-kortikalnim asocijativnim putevima (fascikulus uncinatus, superiorni longitudinalni fascikulus, inferiorni longitudinalni fascikulus), limbičkim putevima (forniks, cingularna vlakna) i komisuralni putevi (splenijum korpura kalozuma) (108). Teorija je podržana i činjenicom da se klinički gledano bolesti AB kontinuuma karakterišu oštećenjem pamćenja, govora i egzekutivnih funkcija, sa očuvanim senzornim i motornim funkcijama, za čiji rad je odgovoran očuvani parijetalni senzo-motorni korteks, koji od svih neokortikalnih struktura najranije mijelinizuje (108).

S obzirom da do danas nijedna od navedenih teorija nije u potpunosti prihvaćena niti odbačena, deo naučne zajednice smatra da bi obe teorije mogle imati ulogu u mešovitoj teoriji smanjenja integriteta bele mase kod BKP i AB. Na primer, kasno-mijelinizirajuće strukture, kao što su splenijum korpura kalozuma i cingulum, se nalaze u neposrednoj blizini medijalnog temporalnog lobusa, te se mogu shvatiti i kao posledica sekundarnog oštećenja aksona u sklopu Wallerian-ove degeneracije (104). Takođe, pretpostavljeno je da se promene donjeg longitudinalnog fascikulusa

češće događaju nego promene gornjeg longitudinalnog fascikulusa, s obzirom da donji longitudinalni fascikulus povezuje okcipitalni region sa medijalnim temporalnim lobusom, koji je najranije zahvaćen u bolestima kao što su AB i BKP, te je na taj način na ovom primeru mogući patofiziološki mehanizam kombinovana retrogeneza i sekundarna Wallerian-ova degeneracija (108).

Najmanji značaj u razjašnjavanju etiologije smanjenja integriteta bele mase kod bolesti AB kontinuuma dat je subkortikalnom vaskularnom oštećenju, koji je svakako prisutan nalaz kako u fiziološkom starenju, tako i kod obolelih od BKP-a i AB. Ipak, u radu Lee i saradnika je utvrđeno postojanje razlike u regionalnoj distribuciji oštećenja bele mase tipa hiperintenziteta, kao posledice cerebrovaskularnih bolesti, i smanjenja integriteta bele mase sa sniženjem FA, kao posledicom neurodegenerativnog procesa (109).

SNIŽENJE INTEGRITETA BELE MASE U BOLESTIMA AB KONTINUUMA REGISTROVANIH MR DTI TEHNIKOM

U literaturi se prvi put 1986. godine u radu Bruna i saradnika pojavljuje da su patohistološke, mikroskopske promene bele mase prisutne i u AB (110). Ovim post-mortem istraživanjem kod obolelih od AB je registrovan parcijalni gubitak mijelinskog omotača, aksona i oligodendrocita sa blažom glijalnom reakcijom. Prednost DTI metode u ispitivanju BKP-a i AB je mogućnost utvrđivanja mikrostrukturnih promena *in vivo*.

Poslednjih 15 godina veliki broj istraživača se zainteresovao za detekciju mikrostrukturnih promena primenom DTI tehnike na MR mozga kod obolelih od AB i BKP. Da bi DTI tehnika bila razmatrana kao potencijalni AB biomarker, istraživanja moraju utvrditi da li se kod BKP-a registruju promene na DTI sekvencama i kakve promene; da li DTI parametri odražavaju ili predviđaju progresiju bolesti iz BKP u AB; da li postoje korelacije između DTI parametara i kognitivnih funkcija u bolestima AB kontinuuma itd. Do danas nije u potpunosti utvrđeno da li parametri DTI metode imaju stabilnost da budu radiološki biomarker bolesti AB kontinuuma. Naime, ispitivanjem DTI parametara u AB se paralelno razvijala i sama DTI metoda, tako da su ponekad dobijeni nejasni i kontradiktorni rezultati, da li zbog nepotpune standardizacije metode ili zbog još uvek nejasne prirode ispitivane bolesti, ostaje da se vidi u narednim godinama. Većina istraživanja iz ove oblasti obuhvataju mali broj ispitanika, te je statistička validacija istraživanja iz ove oblasti takođe interpretativno zahtevna. U pregledom članku Vasconcelos-a i saradnika navedeno je da je u periodu od 2005. do 2009. godine

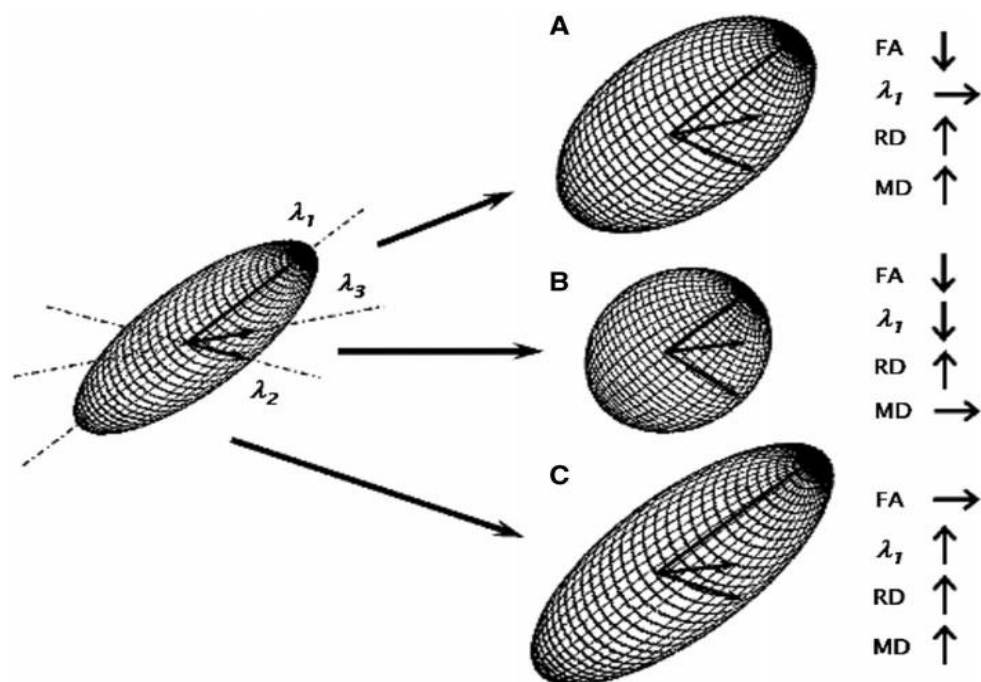
objavljeno 40 istraživanja iz oblasti AB i DTI-a i da je prosečno uključivano 34 ispitanika u svim grupama zajedno, u zavisnosti od dizajna studije (89), što ograničava statističku potvrdu svakom ispitivanju.

Parametar FA ukazuje na stepen anizotropije ispitivanog tkiva, odnosno usmerenosti kretanja celularnih struktura duž vlakana u traktusima bele mase mozga. Na osnovu FA se može proceniti integritet bele mase mozga i kod oštećenja ima tendenciju pada u zavisnosti od zahvaćenosti ispitivanog dela mozga određenim patološkim procesom (81). Značajni pad FA kod obolelih od AB je registrovan u sledećim regionima: frontalno (105; 111), temporalno (105), okcipitalno (105; 111), dok u nekim drugim istraživanjima nisu nađene promene u FA na DTI-u, kao što su frontalni i okcipitalni regioni (80; 112; 113). U pojedinačnim traktusima kao što su gornji logitudinalni fascikulus, fascikulus uncinatus, posterorni cingulum i korpus kalozum se takođe registruje pad FA kod obolelih od AB (105; 107; 113). Kod zdravih ispitanika rađanje su procene FA na DTI-u u starosnoj dobi od 20.-73. godine života i utvrđeno je da je najveći pad FA povezan sa godinama registrovan u frontalnom, parijetalnom i temporalnom regionu (115).

Veliki broj DTI istraživanja je utvrdio mnogo veću distribuciju oštećenja bele mase registrovanu promenama kako SD parametra, tako i RD i DA parametara, u odnosu na FA (102; 116; 117; 118). Objašnjenje ove pojave na neurobiološkom nivou je još uvek nedovoljno rasvetljen. Pretpostavlja se da najizraženije orijentaciono-zavisne promene na nivou tenzora, koje su suptilne i ne bivaju detektovane od strane FA, zavise od komponenata λ_1 (DA) i RD, a koje su sastavni deo SD parametra (119). Studija preseka, koja se bavile ispitivanjem korpusa kalozuma, registrovala je da se povišenje parametra DA javlja na samom početku bolesti, nakon koje sledi porast RD parametra (116). Analizom longitudinalnih istraživanja je dalje primećeno da vrednost DA ostaje nepromenjeno povišen tokom progresije bolesti, dok parametar RD raste sa napredovanjem bolesti. Parametar SD je uslovljen promenom oba parametra (RD, DA), te je povišenje oba parametra praćeno detekcijom povišene vrednosti SD. U daljem toku, skok RD parametra prati pad FA parametra i zato se FA često detektuje kod uznapredovalih faza bolesti. Registrovanjem ovakve dinamike kretanja DTI parametara u bolesti AB kontinuum, predloženo je da se SD i DA smatraju specifičnim za postojanje određene bolesti, u ovom slučaju AB, dok se RD i FA smatraju specifičnim za fazu u kojoj se AB nalazi (116). Na ovaj način je još jednom istaknuta činjenica da DTI, kao kvantitativna mera mikrostrukturnih promena bele mase mozga, pruža ograničene informacije o geometriji podležućih promena, te su potrebna buduća istraživanja u cilju utvrđivanja svih prednosti DTI metode kao potencijalnog biomarkera u AB patologiji.

SD kao mera ukupne difuzije u vokselu je u bolestima BKP i AB pokazala povećanje u većini ispitivanih regiona uključujući frontalni i temporalni (105; 120), parijetalni i okcipitalni režanj (105), kod studija koje su koristile ROI ili VBA metodu detekcije. U studijama koje su ispitivale belu masu prema distribuciji traktusa, kao što je TBSS metoda, značajno povišenje je registrovano u regionima: donjem longitudinalnom fascikulusu, gornjem longitudinalnom fascikulusu, korpusu kalozumu i cingulumu (101; 103). Regioni od značaja za detekciju ranih znakova AB su medijalni temporalni lobus i pridruženi entorinalni korteks i parahipokampalni traktus u kojima su takođe registrovane promene bele mase hipokampusa, forniksa, parahipokampalno i u regiji posteriornog cinguluma (80; 101; 103).

Ispitivanje RD parametra u bolestima AB kontinuuma je započeto kasnije u odnosu na parametra SD i FA, kada je utvrđeno da RD i DA parametri prikazuju bolju sliku podležućih neurobioloških procesa (80; 81). U tom smislu, oštećenje perpendikularno na glavnu osu aksona se ogleda u RD parametru, a pretpostavljena neurobiološka osnova ove promene je oštećenje mijelinskog omotača (80; 102). Kod obolelih od BKP i AB ima tendenciju porasta u odnosu na zdrave ispitanike i to u regijama frontalno, temporalno i parijetalno (102), kao i na određenim putevima bele mase korišćenjem TBSS DTI tehnike: koleno korpusa kalozuma, cinguluma, gornjeg i donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa, desnog fascikulusa uncinatusa (121); dominantno levostrano lateralizovano u regijama hipokampalnog dela cingularnog vlakna, donjeg frontalno-okcipitalnog i longitudinalnog fascikulusa, puta forniks-strija terminalis i splenijuma korpusa kalozuma (118); obostrano fascikulusa uncinatusa i desnog donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa (122), i dr. Na osnovu DTI ispitivanja u oblasti neurodegeneracije, istraživačka grupa Acosta-Cabronero je 2010. godine predložila nekoliko različitih scenarija promene difuzionog elipsoida u ovim bolestima (slika 5), na kojoj se može uočiti da jedino RD parametar raste u svakom od njih, bez obzira na stepen zahvatanja bele mase mozga određenom bolešću (123).

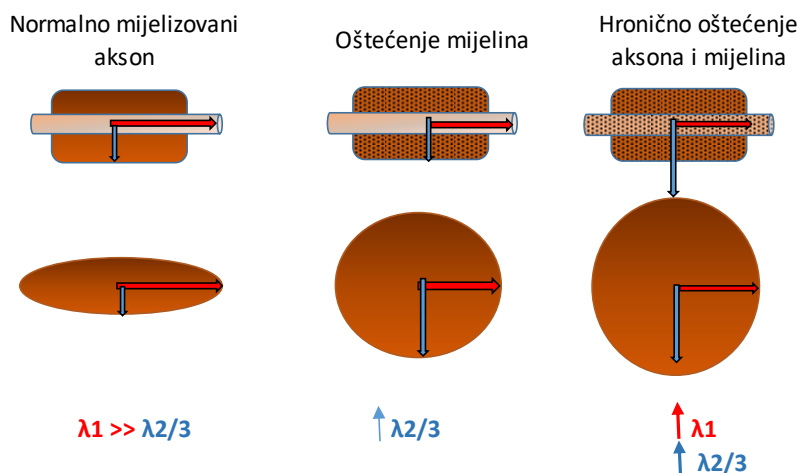


Slika 5. Predložene tri mogućnosti promene difuzionog elipsoida kod neurodegenerativnih bolesti (123)

Daljim ispitivanjem ista istraživačka grupa je predložila da se RD parametar tumači kao specifičan za progresiju bolesti, s obzirom da je ustanovljen porast RD vrednosti sa napredovanjem AB (116).

Poslednja analizirana DTI mera je DA (λ_1). Kao i RD, njeno ispitivanje je započeto kasnije u odnosu na FA i SD, kada je uočen potencijal da se na osnovu ovog parametra analizira podležuća patologija (80; 81). Promena DA parametra oslikava promenu integriteta samog aksona, pa može da označava gubitak aksonalnih vlakana, oticanje aksona, nakupljanje i fragmentaciju organela, kao i reaktivaciju okolne mikoglije (81). Incijalno je u studijama na životinjskim modelima uočen pad vrednosti DA kod aksonalnog oštećenja (86; 124). U istraživanju Hunga i saradnika 2007. godine je uočeno kod obolelih od AB i BKP u odnosu na zdrave ispitanike pad vrednosti DA u parijetalnom regionu sa nepromenjenim vrednostima u drugim ispitivanim regionima, te su ovi istraživači na osnovu animalnih modela i svog istraživanja zaključili da kod AB pacijenata dolazi do pada DA parametra (102). Sa napredovanjem same DTI metode, kao i istraživanjem u oblasti AB patologije, došlo se do novih saznanja koja govore da kod većine obolelih od AB parametar DA ima tendenciju porasta, u najranijoj fazi bolesti, nakon čega ostaje neizmenjeno ili blaže povišen, te je kao potencijalni biološki marker predložen za marker specifičan za bolest (116; 119). Ipak, podležuća patologija izmenjenog DA do danas ostaje nepotpuno rasvetljena. Novija ispitivanja ukazuju i na

moćnost uticaja astroglioze, procesa povezanog sa depozicijom A β , na porast vrednosti DA (125). Na slici 6. prikazan je trend kretanja DA i RD kod obolelih od AB.



Slika 6. Radni model koji obuhvata aktuelna saznanja o promenama radijalne (λ_2/λ_3) i aksijalne difuzivnosti (λ_1) u različitim stadijumima bolesti (125)

U aktuelnim TBSS DTI studijama ustanovljen je porast DA kod obolelih od AB u sledećim regijama: obostrano donji frontalno-okcipitalni fascikulus, gornji i donji longitudinalni fascikulus, fascikulus uncinatus i cingulum (121); levostrano u regijama donjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa, puta forniks-strija terminalis, hipokampalnog dela cingularnog snopa i kapsuli eksterni (118); u regiji forniksa, parahipokampalnoj beloj masi i mamilo-talamičkom traktu (116).

POVEZANOST NEUROPSIHOLOŠKIH FUNKCIJA I SMANJENJA INTEGRITETA BELE MASE U BOLESTIMA AB KONTINUUMA REGISTROVANIH MR DTI TEHNIKOM

Određeni broj ispitivanja vezanih za DTI metodu u AB kontinuumu je bio posvećen utvrđivanju povezanosti sa određenim kognitivnim funkcijama. U odnosu na veliki broj istraživanja koja su analizirala DTI parametre i samu radiološku metodu u ovoj grupi obolelih, mnogo manje studija je posvećeno navedenim korelacionim analizama. Najveći broj istraživanja se bavio ispitivanjem povezanosti DTI metode sa skalama za procenu globalnog kognitivnog funkcionisanja, kao što je MMSE, dok su neke ispitivale povezanosti odvojenih kognitivnih funkcija. Kao što je očekivano u bolestima AB kontinuumu, najčešće ispitivane kognitivne funkcije u korelacionim analizama su bile pamćenje i EF. Pojedini istraživači su ustanovili povezanost više DTI parametara sa više kognitivnih domena samo kada se oni posmatraju kao objedinjena grupa (zajedno AB pacijenti i zdravi ispitanici),

za razliku od odvojeno ispitivanih grupa, gde nije uočena ni jedna korelacija (120; 126). Slično tome, određeni broj istraživanja nije ustanovio postojanje povezanosti DTI parametara i neuropsihološkog postignuća ispitanika (127; 128).

Do sada je kod osoba obolelih od AB registrovana statistički značajna korelacija ukupnog kognitivnog pada i porasta SD na DTI sekvencama u regiji posteriornog cingulum (103). Li i saradnici su 2018. godine kod obolelih od AB utvrdili povezanost MMSE skora sa oštećenim fascikulusom uncinatusom, gornjim i donjim longitudinalnim fascikulusom i cingulumom (129). U TBSS DTI istraživanju obolelih od AB ustanovljene su višestruke DTI korelacije sa tri globalne kognitivne skale: MMSE, skalom za kliničku procenu demencije (engl. Clinical Dementia Rating Scale, CDR-SB) i skalom za procenu Alchajmerove bolesti (engl. Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog) (118).

U studiji Mielke i saradnika iz 2009. godine utvrđena je povezanost pada postignuća na testovima neposrednog i odoženog prisećanja sa vrednostima FA u regionima cingulum i forniksa u grupi obolelih od BKP i AB (114). U logitudinalnoj TBSS DTI studiji potvrđena je povezanost svih DTI parametara (FA, SD, AD, RD) u regiji forniksa, ali ne i cingularnih vlakana, sa domenom pamćenja definisanog kompozitnim skorom pamćenja sastavljenog od nekoliko testova koje su ispitivali neposredno i odloženo upamćivanje kod obolelih od BKP-a i ustanovili statistički značajan potencijal parametara SD i FA kao prediktora u progresiji BKP-a u AB (130). Jedna od studija u kojoj je vršena fuzija ispitivanih grupa (AB, BKP i zdravih ispitanika), utvrdila je korelacije samo sa kompozitnim skorom pamćenje, dok povezanost domena EF, vizuospacijalne sposobnosti i govor nisu ustanovljene (121). Pamćenje u fiziološkom starenju su analizirali Lancaster i saradnici i registrovali najviše korelacija testa za odloženo prisećanje sa obostranim oštećenjem parahipokampalnih cingularnih vlakana i fascikulusa uncinatusa, u odnosu na skorove neposrednog prisećanja (131).

U radu Sjobeck-a i saradnika su utvrđene povezanosti lošijeg postignuća na EF i oštećenja bele mase detektovane DTI metodom kod obolelih od AB, dok kod zdravih ispitanika ova korelacija nije bila statistički značajna (111). Suprotno tome, ispitivanjem DTI parametara kod zdravih ispitanika svih uzrastnih doba (20.-73. godine života) utvrđena je kod starijih ispitanika povezanost lošijeg postignuća u domenu EF i pažnje sa padom FA na DTI-u (115). Istraživanje Chen-a i saradnika iz 2009. godine je ustanovilo povezanost oštećenja EF sa oštećenjem u frontalnim i parijetalnim regionima mozga kod obolelih od amnestičkog BKP-a i AB pacijenata (132). Slično ovom istraživanju, Norwangi

i saradnici zaključili posmatrajući obolele od BKP i AB da su DTI parametri jače povezani sa EF pokazateljima kod BKP pacijenata (133).

Najveći broj istraživanja koja su ispitivala povezanosti neuropsihološkog postignuća i DTI metode u ovoj patologiji su analizirali više različitih kognitivnih funkcija. U ispitivanju Hunaga i saradnika utvrđeno je da grupi obolelih od AB, BKP i zdravih ispitanika postoji korelacija DTI parametara temporalnih regiona sa pokazateljima epizodičkog pamćenja, frontalnih regiona sa pokazateljima EF i parijetalnih regiona sa vizuospacijalnim funkcijama (102). Kod obolelih od BKP, Allen i saradnici su 2018. godine objavili rezultate značajnih korelacija kompozitnih skora pamćenje sa obostranim hipokampalnim vlaknima, EF sa kolenom korpusa kalozuma, vizuospacijalnih funkcija sa splenijumom korpusa kalozuma, dok je ukupni kompozitni skor kognicije pokazao povezanost sa obostranom regijom centra semiovale (134). Istraživanje, koje se bavilo amnestičkim BKP, je utvrdilo povezanost kompozitnog skora pamćenje i govor sa integritetom fascikulusa uncinatusa, dok korelacije EF, pažnje i vizuospacijalnih funkcija nisu dostigle statističku značajnost (135). U studiji kognitivnog postignuća tokom fiziološkog starenja, utvrđena je povezanost lošijeg epizodičkog pamćenja kod oštećenja gornjeg i donjeg longitudinalnog fascikulusa i fascikulusa uncinatusa, kao i povezanost pada postignuća u domenu radne memorije sa promenama bele mase prednjeg dela mozga uz smanjenje inhibicije i otežane promene seta povezane sa promenama bele mase u posteriornim regionima (136). Suprotno prethodnom istraživanju, Cremers i saradnici su 2016. godine ustanovili povezanost pokazatelja EF sa velikim brojem puteva bele mase, ali ne i povezanost testova za procenu neposrednog upamćivanja i odloženog prisećanja (137).

Pored kognitivnog oštećenja, depresija u bolestima AB kontinuuma je od velikog prognostičkog i terapijskog značaja. Pregledom literature nalazimo samo jedno DTI istraživanje, koje se bavilo povezanošću depresivnosti kod obolelih od BKP amnestičkog tipa. Studija Li i saradnika ispitivala je oštećenje određenih puteva bele mase (cingulum, korpusa kalozuma, forniksa i fascikulusa uncinatusa) kod tri grupe obolelih: izolovano BKP, izolovano depresija i udruženo BKP-depresija (138). Slično metodološkom principu spajanja istraživačkih grupa u jednu, u ovom radu je ustanovljeno da je stepen depresivnosti povezan sa integritetom parahipokampalnih cingularnih vlakana i forniksa.

Na osnovu analizirane literature može se zaključiti da i dalje postoji potreba za ispitivanjem povezanosti neuropsihološkog postignuća sa neuroradiološkim nalazom kako kod obolelih od AB i BKP, tako i kod zdravih ispitanika iste starosti. Od velikog budućeg dijagnostičkog značaja je i

detaljnije sagledati rezultate pojedinačnih neuropsiholoških testova u odnosu na mikrostrukturne promene bele mase kod obolelih. Takođe, neophodna su istraživanja povezanosti depresije sa oštećenim putevima bele mase.

CILJEVI I HIPOTEZE

Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi razlike neuropsiholoških skorova između sve tri ispitivane grupe: grupe zdravih, grupe obolelih od BKP i grupe obolelih od AB
2. Utvrditi razlike DTI parametara (FA, SD, RD i DA) između sve tri ispitivane grupe: grupe zdravih, grupe obolelih od BKP i grupe obolelih od AB
3. Utvrditi da li postoje korelacije između neuropsiholoških skorova i DTI parametara kod BKP i AB

Hipoteze istraživanja

1. Oboleli od BKP i AB će imati lošija postignuća na neuropsihološkim testovima u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika
2. Oboleli od BKP će imati nižu FA, višu SD, RD i DA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika u ispitivanim moždanim regionima
3. Oboleli od AB će imati nižu FA, višu SD, RD i DA od kontrolne grupe zdravih u ispitivanim moždanim regionima
4. Oboleli od AB će imati nižu FA, višu SD, RD i DA od grupe obolelih od BKP u ispitivanim moždanim regionima
5. Postoje statistički značajne korelacije neuropsiholoških skorova kod obolelih od BKP sa parametrima DTI
6. Postoje statistički značajne korelacije neuropsiholoških skorova kod obolelih od AB sa parametrima DTI

METOD ISTRAŽIVANJA

OSNOVNI PODACI ISTRAŽIVANJA

Istraživanje predstavlja studija preseka, koja je sprovedena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine i u Centru za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici u periodu od maja 2014. godine do decembra 2018. godine. Ispitivanje je podeljeno u dva dela: neuropsihološko testiranje ispitanika i neuroradiološki pregled ispitanika.

KARAKTERISTIKE UZORKA: SELEKCIJA ISPITANIKA

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 osoba podeljenih u tri podjednake grupe.

- I. Prvu grupu (grupa obolelih od AB) je sačinjavalo 30 pacijenata (22 žene i 8 muškaraca), koji su ispunjavali sledeće kriterijume za uključivanje:
 - postavljena dijagnoza klinički verovatne AB sa srednjim nivoom dokaza za dijagnozu AB (upotpunjeni klinički kriterijumi i pozitivan neuroimidžing) prema kliničkim NIA-AA kriterijumima iz 2011. godine (32);
 - uzrast preko 60 godina života (ispitanici su imali između 60 i 85 godina života);
 - najmanje osam godina školovanja (ispitanici su imali između 10 do 19 godina formalnog obrazovanja);
 - skor na MMSE testu od najmanje 20 bodova (pacijenti sa blagom formom AB);
- II. Drugu grupu (grupa obolelih od BKP) činilo je 30 pacijenata (22 žene i 8 muškaraca), koji su ispunjavali sledeće kriterijume za uključivanje:
 - postavljena dijagnoza BKP prema aktuelnim kliničkim kriterijumima NIA-AA iz 2011. godine (60);
 - vodeći amnestički deficit uz mogući prisutan pad u drugim domenima- amnestički multdomen BKP (59);
 - uzrast preko 60 godina života (ispitanici su imali između 62 do 81 godine života);
 - najmanje osam godina školovanja (ispitanici su imali između 10 do 17 godina formalnog obrazovanja);
- III. Treću grupu (kontrolna grupa zdravih ispitanika, KG) sačinjavalo je 30 zdravih ispitanika (22 žene i 8 muškaraca) koji su ispunjavali sledeće kriterijume za uključivanje:
 - nisu imali subjektivne smetnje pamćenja;

- bili su ujednačeni po osnovnim sociodemografskim pokazateljima (pol, godine starosti i obrazovanja) sa ispitivanim grupama;
- uzrasta preko 60 godina života (ispitanici su imali između 61 do 77 godina života);
- najmanje osam godina školovanja (ispitanici su imali između 10 i 18 godina formalnog obrazovanja).

Isključujući kriterijumi istraživanja su: akutna i hronična neurološka i psihijatrijska oboljenja, pacijenti sa plegijom ili dubokom parezom dominantne ruke, izražene smetnje vida, sluha i govora, srednje teške i teške forme Alchajmerove bolesti i druge demencije i postojanje kontraindikacija za snimanje metodom magnetne rezonance (prisustvo implantata srca, prisustvo metala u telu, klaustrofobija itd.).

Radi smanjenja uticaja subjektivnosti, svi ispitanici su regrutovani nakon postavljanja dijagnoze od strane iskusnog neurologa, koji se bavi kognitivnom neurologijom. Svi ispitanici su pre uključivanja u istraživanje potpisali informisani pristanak. Pored samih ispitanika u grupi obolelih od AB, saglasnost su dali i najbliži srodnici. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Etičkim standardima za ispitivanje na ljudima, a odobreno je od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine i Instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici.

Nakon uključivanja u istraživanje, od svih ispitanika, odnosno negovatelja osoba obolelih od AB, uzeti su podaci iz lične anamneze koji su u vezi sa faktorima rizika za razvoj AB. Anamneza je uključivala pitanja o prisustvu: arterijske hipertenzije, ishemijske bolesti srca, diabetes mellitus-a tip 1, diabetes mellitus-a tip 2, hiperlipoproteinemije, fizičke neaktivnosti, gojaznosti, pušenja cigareta, konzumiranja alkohola, hipotireoidizma, povrede glave i ranije depresije. Uzeta je i porodična anamneza koja je u vezi sa hereditetom oboljevanja od AB.

I DEO ISTRAŽIVANJA: NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE ISPITANIKA

Neuropsihološko ispitivanje je sprovedeno primenom neuropsiholoških testova koji procenjuju različite aspekte kognitivnog, afektivnog i bihevioralnog statusa: globalno kognitivno funkcionisanje, pamćenje, pažnju, govorno-jezičke sposobnosti, egzekutivne funkcije, vizuospacijalne i vizuokonstrukcione funkcije, depresivnost, neuropsihijatrijske simptome, kvaliteta života ispitanika kod svih ispitanika i aktivnosti svakodnevnog života kod obolelih od AB.

Neuropsihološko testiranje je sprovedeno u dva odvojena dana, zbog eliminacije efekta zamorljivosti ispitanika, i ukupno vreme je iznosilo između 150 i 180 minuta.

Rezultati neuropsiholoških testiranja obe grupe pacijenata su poređeni sa postignućem kontrolne grupe zdravih ispitanika, koji su bili bez subjektivnih smetnji pamćenja i očuvanog opšteg kognitivnog funkcionisanja uz očuvanu funkcionalnost u aktivnostima dnevnog života, a koji su u odnosu na obe grupe pacijenata bili ujednačeni prema sociodemografskim obeležjima.

Neuropsihološko testiranje sprovedeno je korišćenjem sledećih grupa testova:

1. Testovi za procenu globalnog kognitivnog statusa;
2. Testovi za procenu pojedinačnih kognitivnih funkcija;
3. Testovi za ispitivanje depresivnosti;
4. Test za procenu neuropsihijatrijskih simptoma;
5. Test za procenu kvaliteta života;
6. Skale svakodnevnih životnih aktivnosti.

TESTOVI ZA PROCENU GLOBALNOG KOGNITIVNOG STATUSA

- a) MMSE je test za "grubu" i brzu procenu kognitivne funkcije ispitanika i najčešće korišćeni test za procenu kognitivnog funkcionisanja svih neuroloških pacijenata (31). Sastavljen je od 11 jednostavnih pitanja i ukupni skor iznosi 30 bodova. Pojedinačnim pitanjima se ispituju različiti kognitivni aspekti: orijentacija u vremenu i prostoru, neposredno upamćivanje i ponavljanje tri reči, serijsko oduzimanje, odloženo prisećanje tri reči iz zadatka neposrednog upamćivanja, razumevanje i izvršavanje trostrukog verbalnog naloga, imenovanje dva

predmeta, ponavljanje složene govorne fraze, čitanje i izvršavanje napisanog naloga, pisanje rečenice, precrtavanje slike ukrštnih petouglova. U istraživanju je korišćen ukupni skor kao uključujući kriterijum za istraživanje i nije analiziran u okviru rezultata istraživanja. Između sve tri ispitivane grupe i na post hoc testovima između svih grupa pojedinačno, utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnom postignuću na MMSE (Prilog 1). Prosečna vrednost MMSE u AB grupi je bila 23,08, u BKP grupi je bila 28,17 i u KG je bila 28,93.

- b) ACE-R (engl. Adenbrooks Cognitive Examination-Revised, ACE-R) je kombinovani test za ispitivanje globalne kognitivne disfunkcije, a na osnovu više odvojenih kognitivnih domena (139). Pogodan je za primenu u neurološkim ambulanatama, s obzirom da daje detaljnije informacije o odvojenim kognitivnim domenima za razliku od MMSE testa kod sumnje na ranu demenciju. Preveden je na srpski jezik i prilagođen kulturološkim osobenostima naše populacije. Obuhvata pet kognitivnih domena: pažnju (18 bodova), pamćenje (26 bodova), verbalnu fluentnost (14 bodova), jezik (26 bodova) i vizuospacijalne sposobnosti (16 bodova). Maskimalan skor je 100 bodova. Suptest Pažnja ispituje prostornu i vremensku orijentaciju, neposredno upamćivanje tri reči i serijsko oduzimanje. Suptest Pamćenje obuhvata odloženo prisećanje tri reči iz prethodnog suptesta, anterogradno pamćenje u vidu upamćivanja imena, prezimena i adrese zamišljene osobe sa tri uzastopna ponavljanja i retrogradno pamćenje sa pitanjima iz oblasti deklarativnog pamćenja. Suptest Fluentnost obuhvata ispitivanje kategorijalne fluentnosti sa nabranjem što više životinja i fonemske fluentnosti sa nabranjem što više reči koje počinju na slovo S, K i L u minuti vremena. Suptest Jezik obuhvata ispitivanje: razumevanja pisanog naloga, pisanja dve rečenice, ponavljanja četiri reči, ponavljanja dve rečenice različite složenosti, imenovanja deset objekata i čitanje pet reči kompleksnije artikulacije. Suptest Vizuospacijalne sposobnosti je sastavljen od pet zadataka: precrtavanje dvodimenzionalne i trodimenzionalne figure, crtanje sata, prebrojavanje tačaka i prepoznavanje slova iz fragmentisane slike.

TESTOVI ZA PROCENU POJEDINAČNIH KOGNITIVNIH FUNKCIJA

- a) Rejov test auditivog verbalnog učenja i pamćenja (engl. Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) je test za ispitivanje verbalnog učenja i pamćenja (140). U okviru ovog testa se ispituju neposredno upamćivanje i odloženo prisećanje, formira se kriva učenja i procenjuje se rekognicija. Test se sastoji od 15 imenica u listi A, koja se ponavlja pet puta i beleži prisećanje posle svakog čitanja, na osnovu čega se procenjuje kriva učenja. Maksimalan broj bodova u

ovih pet ponavljanja je 75 bodova (RAVLT A1-A5). Nakon liste A, čita se lista B sa novih 15 imenica u cilju distrakcije u odnosu na listu A, ali i ponovne procene neposrednog upamćivanja (RAVLT B1). Potom se procenjuje sposobnost neposrednog prisećanja liste A (A6). Nakon najmanje 20 minuta ili duže se testira odloženo prisećanje liste A (evokacija), sa maksimalnim brojem od 15 bodova (RAVLT A7). Potom se čita lista od 50 reči, u kojima su kombinovane i izmešane reči liste A, B i druge reči, u okviru čega se procenjuje rekognicija liste A i B (RAVLT rekognicija A i RAVLT rekognicija B) sa maksimalnim skorom rekognicije od 15 bodova.

- b) Rej-Osteritov test složene figure (engl. Rey Osterrieth Complex Figure Test, ROCF) je test za procenu vizuokonstrukcionih sposobnosti u dve dimenzije i procenu vizuelnog pamćenja (141; 142). Sastoji se iz tri dela. Prvi deo podrazumeva kopiranje crteža sa zadate slike uz instrukciju o upamćivanju što više detalja radi kasnijeg crtanja iste figure prema sećanju. Drugi deo podrazumeva crtanje figure nakon 3 minuta na osnovu kojeg se procenjuje neposredno upamćivanje. Treći deo testa podrazumeva crtanje figure nakon najmanje 20 minuta ili duže, što predstavlja odloženo prisećanje. Svaki od segmenata testa nosi maksimalno po 36 bodova.
- c) Test pravljenja traga forma A i forma B (engl. Trail Making Test, TMT-A/ TMT-B) je test koji se sastoji iz dva dela: forma A se koristi za procenu pažnje i koncentracije, dok se forma B koristi za procenu egzekutivnih funkcija (143). Test A se sastoji od niza kružića numerisanih brojevima od 1 do 25 i od ispitanika se traži da spoji kružiće po rastućem redosledu ne odižući olovku sa papira. Test B se sastoji od dve odvojene grupe kružića: numerisanih tamnih i numerisanih svetlih kružića obeleženih brojevima od 1 do 12. Test se izvodi tako što je neophodno da ispitanik naizmenično kombinuje tamne i svetle kružiće po rastućem redosledu. Tokom izvođenja oba dela testa se meri vreme izvršavanja zadataka u sekundama.
- d) Revidirana Wechslerova skala pamćenja (engl. Wechsler Memory Scale- Revised, WMS-R) je kognitivna baterija od 13 suptestova kroz koje se ispituje pažnja i koncentracija, verbalno i vizuelno pamćenje i odloženo pamćenje (144). U ispitivanju su korišćena tri suptesta: suptest Mentalna kontrola, subtest Raspon brojeva i suptest Raspon vizuelnog pamćenja. Suptest Mentalna kontrola testira prenaučena znanja kao što su brojanje unapred od 1 do 20, brojanje unazad od 20 do 1, brojanje sa dodavanjem broja 3 i brojanje sa oduzimanjem broja 7. Ovim testom se vrši procena domena pažnje. Subtest Raspon brojeva podrazumeva čitanje niza brojeva unapred i unazad, koje ispitanik treba da ponovi bez greške u jednom od dva pokušaja. U slučaju da ne uspe oba puta, test se prekida. Nizovi brojeva su poređani po rastućem broju cifara. Test je namenjen za ispitivanje pažnje i radne memorije. Suptest

Raspon vizuelnog pamćenja je analoga vizuelna verzija prethodnog testa, gde je ispitaniku ponuđena radna površina sa osam prostorno raspoređenih kockica, koje ispitivač pokazuje prema uputstvu, dok se od ispitanika traži da pokazane kvadratiće ponovi istim redosledom unapred ili unazad. Test je namenjen za procenu pažnje i radne memorije.

- e) Vekslerov individualni test inteligencije (VITI) je prevedana i adaptirana baterija testova za procenu različitih aspekata kognitivnih sposobnosti (engl. Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) koja je sastavljena od 11 subtestova (145). U istraživanju su korišćena tri supresta: suprest Kocka mozaik, suprest Šifra i suprest Sličnosti. Suprest Kocka mozaik ispituje vizuokonstrukcione sposobnosti u tri dimenzije. Sastoji se od devet kockica u tri dimenzije i 10 kartica sa modelima u dve dimenzije. Ispitaniku se zadaje po jedan model prema težini počevši od najlakšeg do najtežeg i određen broj kockica da sa njima formira zadati model gornjom površinom ponuđenih kockica, u zadatom vremenu od 60 sekundi, odnosno 120 sekundi za teže zadatke. Maksimalan broj bodova na testu je 48. Suprest Šifra ispituje pažnju. Sastoji se od obrasca sa parovima cifra-grafički znak, na osnovu kojih ispitanik treba da popunjava prazna polja u odnosu na zadatak cifru za vreme od jednog minuta. Maksimalan broj bodova na testu je 90. Suprest Sličnosti ispituje mišljenje u odnosu na mogućnost povezivanja i apstrakcije. Test se sastoji od 15 zadataka sa parovima pojmova koje je neophodno povezati sličnim pojmom. Maksimalan broj bodova na testu je 30.
- f) Bostonski test imenovanja (engl. Boston Naming Test, BNT) je test imenovanja (146). U najširoj upotrebi je verzija testa sa 60 belih crteža koji se pokazuju ispitaniku jedna po jedna radi imenovanja, poređanih prema složenosti u odnosu na iskustvo ispitanika. U slučaju smetnji sa imenovanjem, daje se semantička podrška i tako dobijen tačan odgovor se računa u ukupan broj odgovora, dok se fonemska podrška ne uključuje u ukupan broj tačnih odgovora. Test je koncipiran da otkrije anomijske poteškoće kod ispitanika, ali zavisi i od vizuelne percepcije. Maksimalan broj bodova na testu je 60.
- g) Testovi ispitivanja fluentnosti reči korišćeni u istraživanju su test kategorijalne fluentnosti i test verbalne fluentnosti (43). Test kategorijalne fluentnosti ispituje mogućost proizvodnje reči određene kategorije (npr. životinje) u zadatoj jedinici vremena. Predstavlja suprest u okviru veće testovne baterije Bostonski dijagnostički test za afazije (engl. Boston Diagnostic Aphasia Examination, BDAE). Skor predstavlja broj različitih životinja nabrojanih za jedan minut. Test verbalne fluentnosti je poznat i pod nazivom test kontrolisanih usmenih asocijacija. Od ispitanika se traži da nabroji što više reči na određeno slovo, isključujući lična

imena, geografske pojmove i brojeve, u jedinici vremena. Test je adaptiran za primenu na srpskom jeziku. Zadana slova su S, K i L. Uzimaju se u obzir pojedinačan učinak i prosečni ili ukupni učinak. Testovi se tumače kako u sklopu govornih funkcija ispitanika, tako i u sklopu divergentnog mišljenja, jer zahtevaju formulisanje strategije prisećanja reči u okviru određenog zadatka.

- h) Egzekutivni intervju-25 (engl. Executive Interview, EXIT-25) je test za procenu egzekutivnih kognitivnih funkcija (147). Prvobitno je dizajniran radi utvrđivanja funkcionalnog statusa dementnih osoba u smislu mogućnosti samozbrinjavanja i predviđanja bihevioralnih komplikacija kod dementnih pacijenata. Danas se najčešće koristi za ispitivanje EF kod blagog kognitivnog poremećaja i utvrđivanje rizika za progresiju u demenciju. Test ima 25 zadataka koja se postavljaju ispitaniku u brzom nizu jedan za drugim uz minimalne instrukcije, čime se teži za postizanjem maksimalnog automatizma u radnjama, a sa ciljem skraćivanja vremena za razmišljanje. Na taj način se otkriva sklonost ka perseveracijama. Testom se ispituju različita bihevioralna ispoljavanja disfunkcije u radu EF: mogućnost naizmeničnog nastavljanja niza broj-slovo, fluentnot crteža, fonemska fluentnost, ponavljanje nepravilnih rečenica, percepcija zadate teme, ometanje prilikom čitanja, više vrsta automatskog ponašanja, refleksi hvatanja i pućenja, nekoliko zadataka za ispitivanje ehopraksije, proba prst-nos, itd. Maksimalan broj bodova na testu je 50 i viši skor označava teže oštećenje EF.
- i) Baterija za procenu frontalnih funkcija (engl. Frontal Assesment Batery, FAB) je kognitivni i bihevioralni test za brzu procenu egzekutivnih funkcija (148). Sastoji se od šest pitanja koje se odnose na segmente EF najčešće oštećenih kod poremećaja funkcije frontalnog režnja: utrdivanje sličnosti ponuđenih parova pojmova (konceptualizacija), fonemska fluentnost na slovo S, izvođenje motorne serije Lurijine sekvence, konfliktne instrukcije, kontrola inhibicije i ispitivanje autonomnog ponašanja. Maksimalan broj bodova na testu je 18 koji označava očuvane EF.
- j) Viskonsin test sortiranja karata (engl. Wisconsin Card Sorting Test, WCST) je test za ispitivanje EF (149). Najznačajniji je u smislu otkirvanja perseverativnosti i mentalne rigidnosti kod osoba sa oštećenim EF. Prilikom sortiranja karata se prikazuje način na koji osoba rešava probleme. Ispitaniku se daju dva špila od po 64 karte. Na svakoj karti je nacrtana određena vrsta figure od mogućih četiri (krst, krug, trougao ili zvezda), u određenom broju od mogućih četiri (jedna do četiri figure) i figure su na svakoj pojedinačnoj karti obojene jednom od moguće četiri boje (crvena, zelena, plava ili žuta boja). Pored dva špila, ispred ispitanika se stavlja četiri

stimulusne karte na osnovu kojih ispitanik treba da slaže karte iz špila. Ispitanik treba sam da odluči na osnovu kog principa (boja, oblik ili broj) će slagati karte iz špila ispod stimulusnih, a na osnovu povratne informacije koju dobija od ispitivača prilikom slaganja karata iz špila. Kategorija se u okviru testa definiše kao broj nizova od 10 uzastopnih tačnih odgovora. Test se završava nakon 6 tačnih kategorija (potrebno je najmanje 60 karata) ili nakon istrošenih svih karata iz oba špila. U okviru testa se procenjuju: tačni i netačni odgovori, broj postignutih kategorija, broj perseverativnih grešaka i odgovora, broj neperseverativnih greškaka, broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije, procenat odgovora konceptualnog nivoa (ukupna broj dovršenih i nedovršenih kategorija nakon tri uzastopna tačna odgovora u odnosu na broj pokušaja) i nemogućnost održavanja seta (nemogućnost kompletiranja kategorije nakon petog uzastopnog tačnog odgovora). Najznačajniji deo testa se odnosi na utvrđivanje broja perseverativnih odgovora i grešaka. S obzirom na kompleksnost izvođenja testa, pacijenti sa značajnim kognitivnim deficitom ili deficitom u nekoliko domena nisu sposobni da razumeju instrukcije testa, te ga je kod te grupe pacijenata otežano zadavati i interpretirati.

- k) Huperov test vizuelne organizacije (engl. Hooper Visual Organization Test, HVOT) je test iz domena ispitivanja vizuospacijalnih i vizuokonstrukcionih sposobnosti (158). Test uključuje 30 dezorganizovanih slika koje je neophodno konceptualno organizovati radi prepoznavanja. Slike se ređaju od najjednostavnijih do najsloženijih. Maksimalan broj bodova je 30.

TESTOVI ZA ISPITIVANJE DEPRESIVNOSTI

- a) Bekov inventar depresivnosti (engl. Beck Depression Inventory, BDI) je test za procenu depresivnosti (151). Test je revidiran 1996. godine, te je od tad u širokoj upotrebi verzija II ovog testa (152). Skala u vidu tvrdnji o sebi obuhvata 21 aspekt depresivnosti, sa mogućnošću gradiranja odgovora na skali od 0 do 3, gde više vrednosti na ponuđenoj skali podrazumevanju prisustvo intenzivnije izraženih simptoma. Testom su obuhvaćena pitanja na temu: tuge, pesimizma, osećaja promašenosti, nezadovoljstva, krivice, očekivanja kazne, nezadovoljstva sobom, samooptuživanje, suicidalne ideacije, plakanje, iritabilnost, povlačenje iz društva, neodlučnost, neprivačnost, nesposobnost za rad, nesаница, zamorljivost, gubitak apetita i telesne težine, preokupacija telesnim tegobama i gubitak libida. Ukupni BDI skor se izračunava sabiranjem svih odgovora, a vrednosti ukupnog skora se kreću od 0 do 63, pri čemu viši ukupni skor ukazuje na izraženiju depresivnost. Na osnovu ukupnog skora se vrši gradiranje

depresivnosti: 0-13- odsutvo depresije; 14-19- blaga depresivnost; 20-28 srednje izražena depresivnost i 29-63 teška depresivnost (152).

- b) Hamiltonova skala depresije (engl. Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) je test za procenu depresivnosti koji popunjava ispitivač (153). Sačinjena je od 22 aspekta depresivnosti, u koje su uključene i organske manifestacije depresije. Pitanja su gradirana na skali od tri do pet stepeni i odnose se na procenu različitih segmenata depresivnosti: depresivnog raspoloženja, osećanja krivice, suicida, rane nesanice, noćnog buđenja, pozne nesanice, rada i aktivnosti, usporavanja, agitiranosti, psihičke anksioznosti, somatske anksioznosti, gastrointestinalnih somatskih simptoma, opštih somatskih simptoma, centralnih simptoma, hipohondrijaze, gubitka na težini, uvida u bolest, dnevnih kolebanja stanja, postojanja depersonalizacije i derealizacije, paranoidnog sindroma, opsesivnih i kompulzivnih simptoma. Maksimalan skor iznosi 64, a gradiranje prisustva depresije izvršeno je prema ukupnom skor na: <17- odusustvo depresije; 17-23- blaga depresija; 24> teška depresija (154).

TESTOVI ZA ISPITIVANJE NEUROPSIHIJATRIJSKIH SIMPTOMA

- a) Neuropsihijatrijski inventar (engl. Neuropsychiatric Inventory, NPI) je test za procenu bihevioralnih poremećaja kod pacijenata sa demencijom (155). U okviru NPI testa se procenjuje poremećaj u 10 glavnih oblasti: sumanute ideje, halucinacije, disforija, anksioznost, agitacija/agresija, euforija, dezinhibicija, iritabilnost/labilnost, apatija i aberantno motorno ponašanje. Skor za svaku oblast se dobija množenjem skora težine i učestalosti poremećaja i maksimalno iznosi 12 za svaki pojedinačni poremećaj. Težina poremećaja je gradirana od blagog, umerenog do teškog poremećaja, dok je učestalost gradirana na: povremeno javljanje (manje od jednom nedeljno); često javljanje (otprilike jednom nedeljno); učestalo javljanje (nekoliko puta nedeljno) i veoma često javljanje (jednom ili više puta dnevno). Ukupan NPI skor se dobija sabiranjem svih NPI supskorova i maksimalno iznosi 120. NPI ukupan skor se koristi kao gruba mera bihevioralnih poremećaja. Za patološku NPI vrednost je korišćen skor >3 na svakom poremećaju (156). Kod obolelih od AB, upitnik se postavlja negovatelju osobe obolele od AB. Kod obolelih od BKP i KG, ispitanicima se postavlja ovaj upitnik od strane ispitivača.

TEST ZA PROCENU KVALITETA ŽIVOTA

- a) Kvalitet života u AB (engl. Quality of Life in Alzheimers Disease, QoL-AD) je test dizajniran za procenu kvaliteta života pacijenata obolelih od AB i njihovih negovatelja (157). Sastoji se od 13 pitanja vezanih za svakodnevni život na koje ispitanik ili negovatelj treba da se izraze u odnosu na kvalitativnu skalu: loše, solidno, dobro ili odlično. Kvalitativna skala se u toku analize konvertuje u numeričku od 1-4, tako da ukupni QoL skor može biti između 13- 52, gde veći skor označava bolji kvalitet života. Oblasti koje se procenjuju ovim testom su: fizičko zdravlje, energija, raspoloženje, životni smeštaj, pamćenje, porodica, brak (ili najbližija osoba, ako osoba nije u braku), prijatelji, opšte mišljenje o samom sebi, sposobnost za obavljanje kućnih poslova, sposobnost za zabavljanje, novac i život uopšte. U istraživanjima, koja ispituju samo pacijente obolele od AB, pored dva ukupna QoL skora za pacijente i negovatelje, računa se i ukupni QoL skor kao $(2 \times \text{QoL pacijent} + \text{QoL negovatelj}) / 3$, koji se pokazao kao pouzdanija mera procene kvaliteta života kod AB pacijenata (157). Ipak, u nekim drugim istraživanjima je utvrđeno da osobe sa blažim stepenom kognitivnog oštećenja imaju sposobnost procene sopstvenog kvaliteta života (158). Iz toga razloga su u ovom istraživanju analizirani pojedinačno: QoL skor obolelih od AB, QoL skor negovatelja obolelih od AB, QoL skor obolelih od BKP i QoL skor KG.

SKALE SVAKODNEVNIH ŽIVOTNIH AKTIVNOSTI

- a) Skala staranja o sebi (engl. Physical Self-Maintenance Scale, PSMS) je skala za procenu funkcionalne sposobnosti bolesnika sa demencijom za fizičko staranje o sebi (159). Ova skala uključuje pitanja vezana za brigu o fiziološkim potrebama, hranjenje, oblačenje, negovanje-uređivanje, hodanje i kupanje i maksimalni skor na ovoj skali je 6, što označava potpunu samostalnost u svakodnevni aktivnostima. S obzirom na dizajn ovog istraživanja, ova skala je primenjena samo kod grupe obolelih od AB, postavljanjem upitnika negovatelju obolelog od AB.
- b) Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (engl. Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL) je skala za procenu funkcionalne sposobnosti bolesnika sa demencijom za obavljanje aktivnosti u svakodnevnom životu (159). Ovom skalom su obuhvaćena pitanja vezana za: upotrebu telefona, kupovinu namirnica, spremanje i serviranje hrane, uređivanje kuće, pranje veša, putovanje, odgovornost za uzimanje lekova i sposobnost vođenja računa o

finansijama. Skalom su predviđene korekcije maksimalnog skora u odnosu na pol, te se kod žena skoruju sva pitanja sa maksimalnim skorom od 8, dok se kod muškaraca ne uzimaju u obzir pitanja vezana za spremanje hrane, uređivanje kuće i pranje veša, te je maksimalni skor u tom slučaju 5. S obzirom da su negovatelji muških osoba obolelih od AB dali podatak da su ovi pacijenti u ranijem životu obavljali spremanje hrane, uređivanje kuće i sređivanje veša, i ova tri pitanja su uzeta u obzir kod muških ispitanika. U našem istraživanju, ova skala je primenjena samo kod grupe obolelih od AB, postavljanjem upitnika negovatelju obolelog od AB.

I DEO ISTRAŽIVANJA: KOGNITIVNI DOMENI

Skorovi pojedinačnih neuropsiholoških testova iz grupe testova za procenu pojedinačnih kognitivnih funkcija (grupa 2.) grupisani su u kognitivne domene na osnovu teorijske pretpostavke o zajedničkom predmetu merenja. Kompozitni skorovi pojedinačnih neuropsiholoških varijabli su organizovani u 10 kognitivnih domena: Verbalno pamćenje; Vizuelno pamćenje; Neposredno upamćivanje; Odloženo prisećanje; Pažnja; Govor; Egzekutivne funkcije (bihevioralni aspekt); Mišljenje; Radna memorija i Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti. S obzirom na to da je za merenje određenog kognitivnog domena korišćeno više od jednog testa, kompozitne varijable su formirane tako što su sirovi rezultati sa neuropsiholoških testova pretvoreni u z-skorove, zatim su pojedinačni z-skorovi sabrani da bi se dobili ukupni kompozitni skorovi domena. Kompozitni standardizovani skorovi su se delili sa brojem mera kako bi se dobio prosečan kompozitni skor domena (160). Prosečni standardizovani kompozitni skorovi za domene su konvertovani u T-rezultate (umesto $N(0,1)$, T rezultati su $N(50,10)$). Pre izračunavanja kompozitnih skorova na domenima, određene varijable koje su se odnosile na vreme reakcije i broj grešaka, rekodirane su tako da veća vrednost predstavlja bolje postignuće. Budući da je većina, odnosno da su neke od korišćenih kognitivnih mera pokazale značajne korelacije sa starošću i/ili godinama obrazovanja, kako bi se kontrolisao efekat pomenutih varijabli, izvršena je parcijalizacija datih efekata za godine života i obrazovanja iz neuropsiholoških domena.

Domeni su formirani prema pretpostavljenom zajedničkom predmetu merenja odnosno kognitivnoj funkciji koja se određenim testovima ispituje. Kognitivne funkcije koje su ispitane su:

1. Pamćenje je ispitivano pomoću formirana četiri domena: domen Verbalno pamćenje, domen Vizuelno pamćenje, domen Neposredno upamćivanje i domen Odloženo prisećanje. Domen

Verbalno pamćenje su činili skor RAVLT A1-A5 (zbir pojedinačnih postignuća na RAVLT testu od A1 do A5), skor RAVLT A6 i skor RAVLT A7. Domen Vizuelno pamćenje su činili: skor ROCF 3 minuta i skor ROCF 45 minuta. U domen Neposredno upamćivanje su uključeni: skor ROCF 3 minuta, skor RAVLT A1-A5 i skor RAVLT B1. Domen Odloženo prisećanje su činili: skor ROCF 45 minuta i skor RAVLT A7.

2. Pažnja je u ovom istraživanju ispitana formiranjem domena Pažnja kojeg su činili: skor TMT A, skor supтеста Šifra (VITI), skor RAVLT A1 i skorovi supтеста Mentalna kontrola iz WMS-R (Indeks pažnje i koncentracije i Ponder mentalne kontrole).
3. Govor je analiziran formiranjem domena Govor kojeg su činili: ukupan BNT skor i prosečna vrednost fonemske flunetnost (S, K i L).
4. EF u najširem smislu su u ovom ispitivanju analizirane kroz tri različita domena: domen Egzekutivne funkcije (bihevioralni aspekt), domen Mišljenje i domen Radna memorija. Domen Egzekutivne funkcije (bihevioralni aspekt) su činili: ukupni skor EXIT-25 i ukupni skor FAB. Domen Mišljenje je sačinjen od postignuća na testu kategorijalne fluentnosti i skora supтеста Sličnosti (VITI). U domen Radna memorija uključeni su postignuća supтеста Raspon brojeva nazad i supтеста Raspon vizuelnog pamćenja nazad iz WMS-R.
5. Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione funkcije su ispitane formiranje domena Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti u koji su uključeni: skor ROCF kopija, skor na suptestu Kocka mozaik (VITI) i skor HVOT.

Neuropsihološki testovi za ispitivanje depresivnosti, za procenu neuropsihijatrijskih simptoma, za ispitivanje kvaliteta života i skale svakodnevnih životnih aktivnosti (neuropsihološki testovi iz grupa 3.-6.) korišćeni su kao pojedinačni skorovi u daljoj analizi i obradi.

II DEO ISTRAŽIVANJA: NEURORADIOLOŠKI PREGLED ISPITANIKA

Neuroradiološko ispitivanje je kod svih ispitanika izvedeno na aparatu jačine 3 T (Siemens Trio Tim, Erlangen, Nemačka), sa korišćenjem 8-kanalne zavojnice za glavu. Konvencionalni MR endokranijuma se sastojao od T1W sagitalnih spin eho tomograma (TR/TE 440ms/3.8ms, debljina preseka 5mm, trajanje 2:00min), T2W turbo spin eho transverzalnih tomograma (TR/TE 5150ms/105ms, debljina preseka 5mm, trajanje 2:57min), FLAIR transverzalnih tomograma (TR/TE 8000ms/101ms, debljina preseka 5mm, 3:30min), difuznog imidžinga (engl. diffusion weighted imaging, DWI) (TR/TE 4100ms/91ms, debljina preseka 5mm, trajanje 2:07min), koronalnih T2W turbo spin eho tomograma (TR/TE 7150ms/111ms, debljina preseka 5mm, trajanje 2:17min) te 3D T1W MPR sagitalnih tomograma (TR/TE 1530ms/2.97ms, debljina preseka 1mm, trajanje 5:12min). Konvencionalni imidžing je poslužio za dobijanje anatomskih podataka, kao i za isključivanje eventualnih fokalnih ili difuznih lezija bele i sive mase.

Nakon MR snimanja mozga kod ispitanika načinjen je pregled MR snimaka od strane iskusnog neuroradiologa (R.S.). U cilju isključivanja uticaja bolesti malih krvnih sudova, određivano je za svakog pacijenta prisustvo hiperintenziteta bele mase mozga na osnovu T2 MR sekvence. Primenjena je Fazekas skala, kojom se osnovu kvantifikacije od 0-4 procenje prisustvo hiperintenziteta bele mase (161). Isključujući kriterijum za istraživanje je bio skor 4. U svim ispitivanim grupama prosečna vrednost Fazekas skale je bila $1,01 \pm 0,81$. Nije bilo statistički značajne razlike u ovom skor u između pojedinačnih grupa ($\chi^2=2,98$; $p=0,225$).

Potom je načinjen DTI sa korišćenjem sekvence MDDWI (engl. multidirectional diffusion weighted imaging) iz 64 difuziono enkodirana pravca i b vrednostima od 0, 1000 i 1500 mm^2/s primenom izotropnih vokseli veličine 1 mm^3 . Freesurfer (verzija 5.3.0) analiza izvršena na HP DL380 serveru (Intel Xeon 2800 MHz, 8 jezgara, 16 GB RAM). Predprocesiranje, uključujući korekciju na vrtložne struje, korekciju na EPI indukovanu distorziju i fitovanje tenzora izvršeno je za svakog ispitanika pojedinačno. Analiza snimaka je sprovedena pomoću TBSS tehnike u sklopu FSL softverskog paketa (92). Pojedinačne mape FA za svakog ispitanika su registrovani na šablon ENIGMA-DTI FA (162). Enigma-dti protokol podrazumeva vizuelni pregled dobijenih snimaka pre i posle registracije za ENIGMA šablon. FA vrednosti u pojedinačnim vokselima su potom projektovani na kostur ENIGMA-DTI šablona. Na taj način je stvoren jedinstveni FA kostur u istom prostoru za svakog ispitanika u svakoj grupi. Na isti način se vrši projektovanje slika na kostur za SD, RD i DA slike. Vokseli duž

pojedačnih kostura su računati i prezentovani u vidu srednje vrednosti za svaki od puteva bele mase, koji su definisani kao regioni od interesa (ROI). Ukupno 29 ROI je izdvojeno na osnovu atlasa bele mase Univerziteta Džon Hopkins, SAD (JHU WM atlasa) i parcijalizacija puteva bele mase dobijena je korišćenjem determinističke traktografije (163).

Putevi bele mase koji su analizirani u ovom istraživanju su: ACR- prednja korona radijata; AIC- prednji krak kapsule interne; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; CG- cingulum; CGH- parahipokampalna cingularna vlakna; EC- kapsula eksterna; FX- forniks; FXST- fornix-strija terminalis; GCC- koleno korpusa kalozuma; IFO- donji fronto-okcipitalni fascikulus; PCR- zadnja korona radijata; PIC- zadnji krak kapsule interne; SCC- splenijum korpusa kalozuma; SFO- gornji fronto-okcipitalni fascikulus; SLF- gornji longitudinalni fascikulus i UNC- fascikulus uncinatus.

III DEO ISTRAŽIVANJA: ISPITIVANJE POVEZANOSTI IZMEĐU NEUROPSIHOLOŠKOG POSTIGNUĆA ISPITANIKA I DTI NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Analizirana je povezanost između postignuća ispitanika na neuropsihološkim testovima i parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase. Povezanosti su ispitivane za svaku grupu odvojeno. Od neuropsihološkog ispitivanja u ovaj deo istraživanja su uključeni kognitivni domeni i testovi za ispitivanje depresivnosti. Korelacionom analizom su obuhvaćeni svi DTI parametri (FA, SD, RD, DA) puteva bele mase koji su pokazali statističku značajnost razlika između sve tri grupe ispitanika na testu razlika, međusobnim testovima između pojedinih grupa (post hoc testovi), a u obzir su uzimani i putevi kod kojih je registrovana marginalno statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($0,05 < p < 0,07$). Budući da su DTI parametri pokazali statistički značajne korelacije sa polom i godinama života, kako bi se kontrolisao efekat pomenutih varijabli, izvršena je parcijalizacija datih efekata za pol i godine života iz DTI parametara.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za unos i obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 20.0. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Numerička obeležja posmatranja obrađena su standardnim procedurama deskriptivne i komparativne statistike za analizu numeričkih obeležja. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine, standardne devijacije, te frekvencija i procenata. Deskriptivni podaci za sirove skorove za većinu korišćenih kognitivnih i afektivnih mera, izraženi preko vrednosti pokazatelja zakrivljenosti (skjunisa) i zaravnjenosti (kurtozisa), nisu bili u granicama prihvatljivih, pa su u sklopu komparativne statistike, uprkos kontinuiranim (numeričkim) varijablama, korišćene neparametrijske metode. U okviru metoda komparativne statistike za testiranje razlika više nezavisnih uzoraka korišćen je Kruskal-Volisov H test. Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni testovi poređenja (post hoc testovi). Ovo naknadno poređenje je izvršeno pomoću Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testa (*post hoc* test-softvera Jamovi). Testiranje hipoteza razlike učestalosti (distribucija) posmatranih parametara vršeno je pomoću neparametrijskog Hi-kvadrat testa. U cilju utvrđivanja povezanost između različitih varijabli od interesa primenjen je Sprimanov koeficijent rang korelacije (Spearman's rho), ili Pirsonov koeficijent linearne korelacije, ukoliko su u pitanju kontinuirane varijable koje zadovoljavaju kriterijum normalne distribucije. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ($p < 0.05$) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% ($p < 0.01$) (razlika statističkih parametara visoko značajna).

REZULTATI

KARAKTERISTIKE UZORKA: SOCIODEMOGRAFSKI POKAZATELJI

Kao što se vidi iz tabele 1, sprovedena Analiza varijanse je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na starost i godine obrazovanja ispitanika između tri ispitivane grupe. Prosečna starost ispitanika grupe obolele od AB iznosila je 73,5 godina, dok je prosečna starost grupe obolele od BKP iznosila je 69,6 godina. Sa stanovišta obrazovanja, oboleli od AB su imali prosečno 13,8 godina formalnog obrazovanja, dok su oboleli od BKP imali prosečno 14,2 godine edukacije.

Tabela 1. Demografske karakteristike (godine života i obrazovanja) ispitivanih grupa (AB, BKP i KG)

	AB	BKP	KG	AB:BKP:KG	
	\bar{x} (st.dev.)			F	p
Godine obrazovanja	13.8 (2.16)	14.2 (2.49)	13.9 (2.49)	0.162	0.851
Godine života	73.5 (6.58)	69.6 (6.90)	70.2 (5.14)	3.082	0.054

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); jednofaktorska analiza varijanse (Anova) F-statistik; $p < 0,05$ - nivo značajnosti

Pregledom tabele 2, neparametrijskim Hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između ispitanika podeljenih u tri ispitivane grupe u odnosu na pol. U sve tri ispitivane grupe, zastupljenost ženskog pola je veća (73,3%) u odnosu na muški pol (26,7%).

Tabela 2. Demografske karakteristike (pol) ispitivanih grupa (AB, BKP i KG)

		AB	BKP	KG	AB:BKP:KG	
		N (%)			χ^2	p
Pol	Ženski	22 (73.3%)	22 (73.3%)	22 (73.3%)	0.00	1.00
	Muški	8 (26.7%)	8 (26.7%)	8 (26.7%)		

N (%) - broj ispitanika (procenat ispitanika); χ^2 - hi kvadrat test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti

KARAKTERISTIKE UZORKA: FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AB

Tabela 3. Faktori rizika za razvoj AB u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG)

FAKTORI RIZIKA		AB	BKP	KG	AB:BKP:KG	
		N (%)			χ^2	p
Arterijska hipertenzija	bez hipertenzije	7 (23.3%)	7 (23.3%)	11 (36.7%)	1.77	0.412
	sa hipertenzijom	23 (76.7%)	23 (76.7%)	19 (63.3%)		
Ishemijska bolest srca	bez bolesti srca	26 (86.7%)	29 (96.7%)	30 (100%)	5.51	0.064
	sa bolešću srca	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0 (0%)		
Diabetes melitus tip 1 (DM tip 1)	bez DM tip 1	29 (96.7%)	28 (93.3%)	30 (100%)	2.07	0.355
	sa DM tip 1	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0 (0%)		
Diabetes mellitus tip 2 (DM tip 2)	bez DM tip 2	24 (80%)	25 (83.3%)	24 (80%)	0.145	0.93
	sa DM tip 2	6 (20%)	5 (16.7%)	6 (20%)		
Hiperlipoproteinemija (HLP)	bez HLP	20 (66.7%)	10 (33.3)	20 (66.7%)	0.145	0.011
	sa HLP	10 (33.3%)	20 (66.7%)	10 (33.3%)		
Fizička neaktivnost	fizički aktivni	24 (80%)	27 (90%)	28 (93.3%)	2.69	0.26
	fizički neaktivni	6 (20%)	3 (10%)	2 (6.7%)		
Gojaznost	nisu gojazni	28 (93.3%)	26 (86.7%)	25 (83.3%)	1.45	0.484
	gojazni	2 (6.7%)	4 (13.3%)	5 (16.7%)		
Pušenje cigareta	ne puše cigarete	28 (93.3%)	27 (90%)	27 (90%)	0.274	0.274
	puše cigarete	2 (6.7%)	3 (10%)	3 (10%)		
Konzumiranje alkohola	ne piju alkohol	28 (93.3%)	30 (100%)	30 (100%)	4.09	0.129
	piju alkohol	2 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)		
Hipotireoidizam	bez hipotireoidizma	29 (96.7%)	25 (83.3%)	28 (93.3%)	3.57	0.168
	sa hipotireoidizmom	1 (3.3%)	5 (16.7%)	2 (6.7%)		
Povreda glave	nisu imali	27 (90%)	29 (96.7%)	30 (100%)	3.66	0.16
	imali su	3 (10%)	1 (3.3%)	0 (0%)		
Ranija depresija	nisu imali	25 (83.3%)	20 (66.7%)	28 (93.3%)	5.63	0.029
	imali su	5 (16.7%)	10 (33.3%)	2 (6.7%)		
Hereditet za AB	negativan hereditet	18 (60%)	20 (66.7%)	26 (86.7%)	7.107	0.06
	pozitivan hereditet	12 (40%)	10 (33.3%)	4 (13.3%)		

N (%) - broj ispitanika (procenat ispitanika); χ^2 – Hi kvadrat test; p<0,05- nivo značajnosti

Kada je u pitanju prisustvo faktora rizika za razvoj AB, što je prikazano u tabeli 3., rezultati primenjenih Hi-kvadrat testova pokazuju da se ispitivane grupe među sobom statistički značajno razlikuju u prisustvu sledećih faktora rizika: Hiperlipoproteinemija (p=0,011); Hereditet (p=0,06) i Ranija depresija (p=0,029). Kada je u pitanju varijabla Hiperlipoproteinemija, najveći procenat pacijenata sa prisustvom ovog faktora rizika (66,75%) se beleži u grupi sa BKP. U grupi pacijenata sa AB i KG ovaj faktor rizika poseduje oko 33,3% pacijenata. Kao što se vidi iz table 3., Hereditet je kao

faktor rizika, najprisutniji u grupi pacijenata sa AB (40%), s druge strane najmanji procenat njih sa ovim faktorom rizika je u kontrolnoj grupi (13,3%). Kada je u pitanju varijabla Ranija depresija, rezultati pokazuju da je najveći procenat pacijenata sa ovim faktorom rizika u grupi pacijenata sa BKP (33,3%) u odnosu na preostale dve grupe ispitanika.

I DEO ISTRAŽIVANJA: NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE ISPITANIKA

ISPITIVANJE GLOBALNOG KOGNITIVNOG STATUSA

Tabela 4. Postignuće na kognitivnom testu ACE-R u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG): aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama, Kruskal Volisov test za ispitivanje razlika među grupama i *post hoc* testovi između pojedinačnih grupa

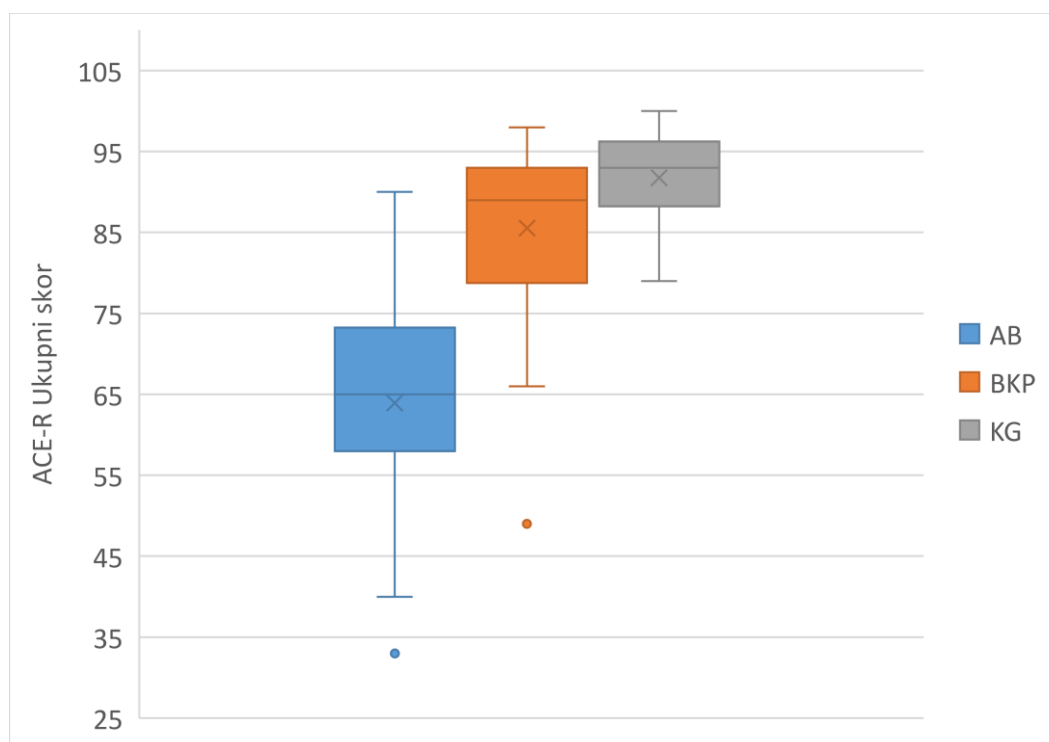
	AB	BKP	KG	AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	\bar{x} (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
ACE-R- Ukupni Skor	63.93 (12.05)	85.53 (10.76)	91.77 (5.50)	51.84	0.00	7.86	<0.01	9.13	<0.01	3.33	0.02
ACE-R- Pažnja	14.33 (2.09)	17.3 (0.99)	17.77 (0.63)	53.12	0.00	7.85	<0.01	9.06	<0.01	3.24	0.02
ACE-R- Pamćenje	10.77 (5.09)	20.83 (3.48)	22.37 (3.64)	49.03	0.00	8.29	<0.01	8.51	<0.01	2.68	0.05
ACE-R- Fluentnost	7.6 (2.30)	10.57 (2.22)	11.77 (1.94)	40.13	0.00	6.78	<0.01	7.99	<0.01	3.39	0.02
ACE-R- Jezik	18.8 (4.43)	22.9 (3.47)	24.33 (1.71)	33.36	0.00	5.83	<0.01	7.72	<0.01	2.33	0.10
ACE-R- Vizuospacijalna sposobnost	12.3 (3.13)	15.13 (1.36)	15.5 (0.90)	26.57	0.00	5.54	<0.01	6.54	<0.01	1.73	0.22

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p<0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $<0,05$

Rezultati Kruskal-Volisov-og testa su pokazali da između tri ispitivane grupe postoji statistički značajna razlika u prosečnom postignuću na ukupnom skoru ACE-R ($\chi^2= 51,84$, $p=0,00$) i na svakom ACE-R supskoru: pažnja ($\chi^2= 51,12$, $p=0,00$), pamćenje ($\chi^2= 49,03$, $p=0,00$), fluentnost ($\chi^2= 40,13$, $p=0,00$), jezik ($\chi^2= 33,36$, $p=0,00$) i vizuospacijalna sposobnost ($\chi^2= 5,54$, $p=0,00$) (tabela 4). Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni *post hoc* testovi. Dobijeni rezultati su pokazali da se grupa obolelih od AB statistički značajno razlikuje u odnosu na obolele od

BKP i grupe zdravih u prosečnom postignuću na ACE-R ukupnom skoru i na svim ACE-R supskorovima. Između BKP i KG statistička značajnost beleži se na ukupnom ACE-R skoru i na tri supskora: pažnja ($\chi^2= 3,24$, $p=0,02$), pamćenje ($\chi^2= 2,68$, $p=0,05$) i fluentnost ($\chi^2= 3,39$, $p=0,02$).

Grafik 1. Postignuće na ACE-R testu (AB, BKP i KG) prikazanog prosečnom vrednoću ukupnog ACE-R skora



Kao što se vidi na grafiku 1., rezultati dobijenih aritmetičkih sredina ukazuju na to da grupa pacijenata sa AB ima najniže postignuće na ukupnom ACE-R skoru, dok grupa zdravih, ima najviše postignuće na ovom testu. Takođe, postignuće na pojedinačnim ACE-R supskorovima je najniže u grupi obolelih od AB, dok je najviše u KG (tabela 4).

ISPITIVANJE KOGNITIVNIH FUNKCIJA PO KOGNITIVNIM DOMENIMA

Kako bi se ispitalo da li postoje statistički značajne razlike u prosečnom postignuću na kognitivnim domenima između tri testirane grupe ispitanika primenjen je Kruskal-Volisov test. Rezultati Kruskal-Volisovog testa su pokazali da postoji statistički značajna razlika u prosečnom postignuću u svim kognitivnim domenima između tri grupe ispitanika (tabela 5).

Tabela 5. Karakteristike kognitivnih domena u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG): aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama, Kruskal Volisov test za ispitivanje razlika među grupama i *post hoc* testovi između pojedinačnih grupa

KOGNITIVNI DOMENI	AB	BKP	KG	AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	\bar{x} (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
Verbalno pamćenje	-9.26 (5.25)	3.34 (6.92)	5.92 (4.41)	49.14	< .001	7.88	< .001	8.95	< .001	2.2	0.121
Vizuelno pamćenje	-9.2 (4.56)	1.84 (8.04)	7.19 (6.33)	49.74	< .001	7.19	< .001	9.14	< .001	3.78	0.007
Neposredno upamćivanje	-8.47 (4.75)	2.32 (5.85)	6.15 (4.56)	53.63	< .001	7.9	< .001	9.22	< .001	3.83	0.007
Odloženo prisećanje	-9.02 (4.07)	2.30 (7.29)	6.72 (5.03)	51.78	< .001	7.59	< .001	9.26	< .001	3.49	0.014
Pažnja	-4.21 (4.62)	0.84 (5.05)	2.38 (3.79)	22.76	< .001	4.67	< .001	6.75	< .001	1.76	0.214
Govor	-6.64 (7.25)	0.44 (6.75)	6.19 (4.28)	40.48	< .001	5.31	< .001	8.36	< .001	4.87	< .001
Egzekutivne funkcije	-6.46 (6.89)	2.01 (5.04)	4.67 (6.97)	34.16	< .001	6.67	< .001	7.33	< .001	1.92	0.174
Mišljenje	-7.78 (7.73)	1.45 (5.56)	6.37 (6.04)	40.59	< .001	6.15	< .001	8.05	< .001	4.52	0.001
Radna memorija	-3.11 (8.59)	0.25 (7.85)	2.76 (6.89)	7.31	0.026	2.18	0.124	3.86	0.006	1.51	0.287
Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti	-6.75 (8.81)	1.48 (4.43)	5.02 (4.45)	38.53	< .001	5.88	< .001	7.93	< .001	4.43	0.002

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$

Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje u kognitivnim domenima, primenjeni su *post hoc* testovi. Dobijeni rezultati su pokazali da se, osim u slučaju četiri domena (Verbalno pamćenje, Pažnja, Egzekutivne funkcije i Radna memorija), sve tri grupe međusobno statistički značajno razlikuju u prosečnom postignuću u kognitivnim domenima.

Na planu verbalnog pamćenja, utvrđeno je statistički značajno lošije postignuće obolelih od AB-a u odnosu na KG ($p < 0,001$) i kod obolelih od AB u odnosu na obolele od BKP-a ($p < 0,001$), dok između obolelih od BKP-a i KG nije utvrđena statistička značajnost razlike za domen Verbalno pamćenje ($p = 0,121$).

Post hoc testom za domen Pažnja dobijeno je da postoji statistički značajan pad postignuća kod obolelih od AB u odnosu na zdrave ispitanike ($p < 0,001$) i u odnosu na obolele od BKP-a ($p < 0,001$), dok između obolelih od BKP-a i KG nije utvrđena statistički značajna razlika na planu pažnje ($p = 0,214$).

Za domen Egzekutivne funkcije utvrđen je statistički značajan pad postignuća kod obolelih od AB u odnosu na zdrave ispitanike ($p < 0,001$), kao i kod obolelih od AB u odnosu na obolele od BKP-a ($p < 0,001$), dok oboleli od BKP-a nemaju statistički značajan pad postignuća u domenu Egzekutivne funkcije u odnosu na KG ($p = 0,174$).

U domenu radne memorije, utvrđeno je da postoji statistički značajan pad radne memorije kod obolelih od AB u odnosu na zdrave ispitanike ($p = 0,006$), dok statistička značajnost razlike nije utvrđena između obolelih od AB i BKP ($p = 0,124$), kao ni između BKP i zdravih ispitanika ($p = 0,287$).

Kao što se vidi iz tabele 5. rezultati dobijenih aritmetičkih sredina ukazuju na to da grupa pacijenata sa AB postiže najniže postignuće na svim kognitivnim domenim, dok grupa zdravih, ima najviše postignuće.

ISPITIVANJE DEPRESIVNOSTI

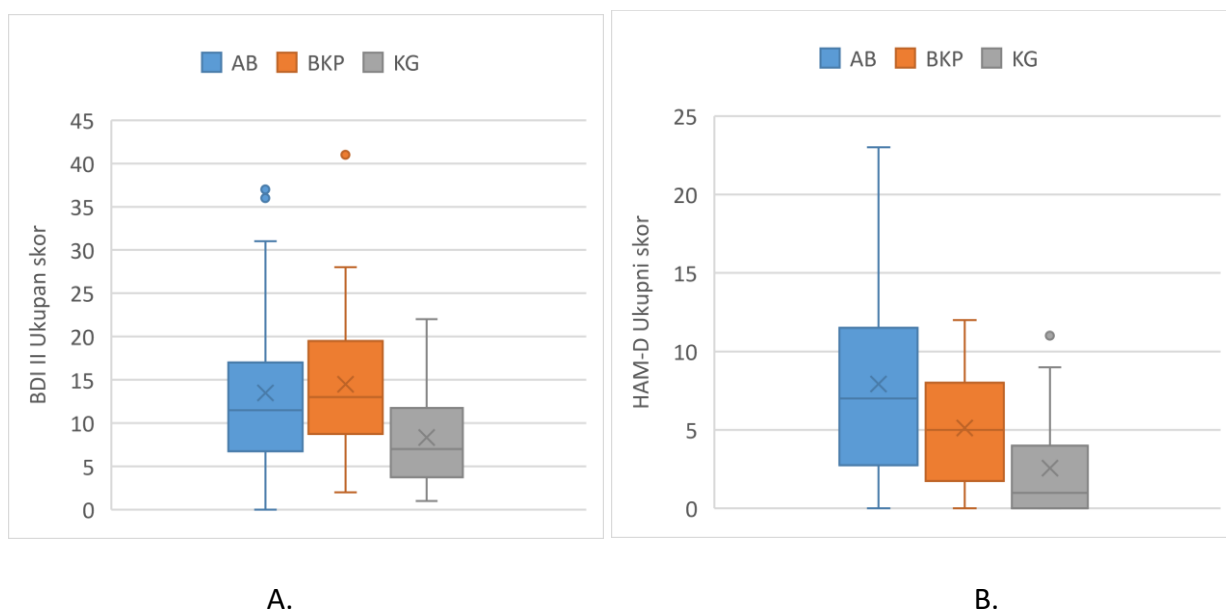
Tabela 6. Depresivnost u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG): aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama, Kruskal Wallisov test za ispitivanje razlika među grupama i *post hoc* testovi između pojedinačnih grupa

	AB	BKP	KG	AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	\bar{x} (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
BDI II	13.5 (9.87)	14.5 (8.56)	8.33 (5.94)	9.7083	0.008	1.12	0.428	-2.99	0.034	-4.33	0.002
HAM-D	7.93 (6.62)	5.13 (3.74)	2.57 (3.18)	15.1334	< .001	-2.09	0.14	-5.14	< .001	-3.84	0.007

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; BDI II- Bekova skala za ispitivanje depresivnosti; HAM-D- Hamiltonova skala depresije

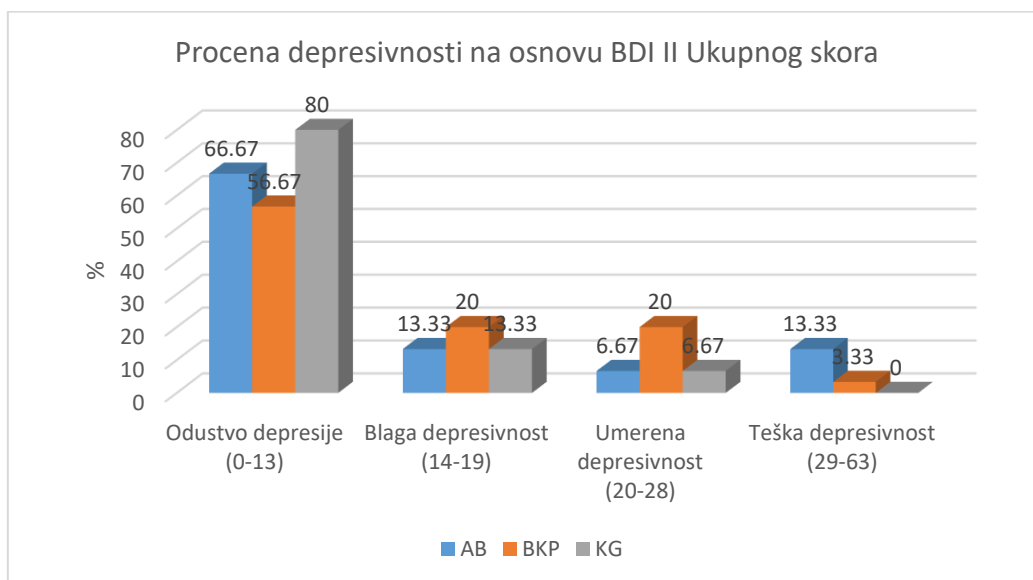
Rezultati Kruskal-Volisov-og test su pokazali da postoji statistički značajna razlika u prosečnom postignuću na oba skora depresivnosti merenih putem dva instrumenta: BDI II ($\chi^2= 9,708$, $p=0,008$) i HAM-D ($\chi^2= 15,1334$, $p=0,000$) između tri grupe ispitanika (tabela 6). Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni *post hoc* testovi. Dobijeni rezultati su pokazali da se grupa zdravih međusobno statistički značajno razlikuju u prosečnom postignuću na ovim merama od obe grupe obolelih, dok se dve grupe obolelih statistički značajno ne razlikuju na pomenutim skorovima depresivnosti.

Grafik 2. Depresivnost u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) na osnovu BDI II ukupnog skora (A) i HAM-D ukupnog skora (B)



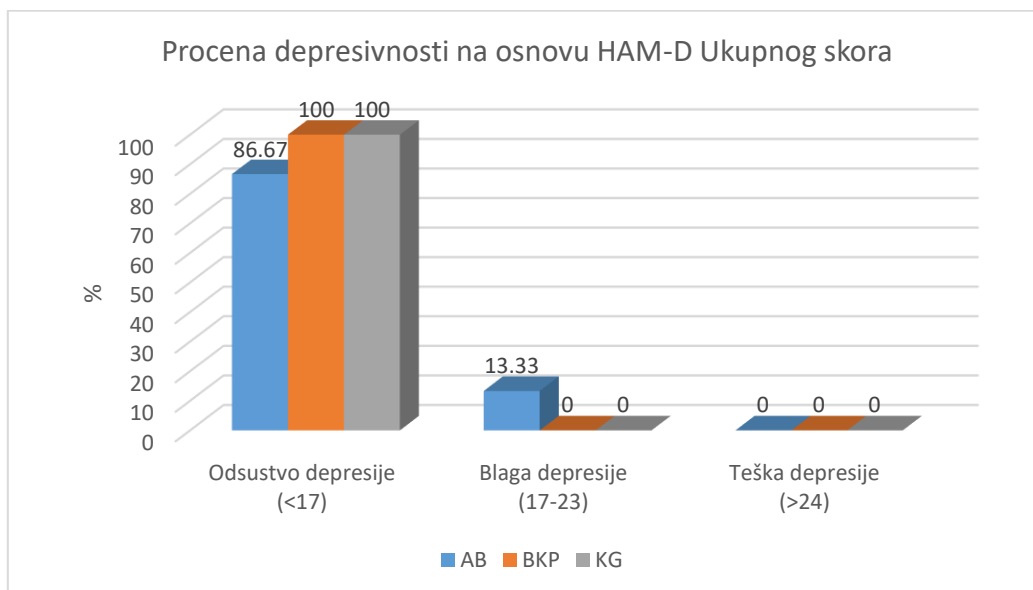
Kao što se vidi na grafiku 2., rezultati dobijenih aritmetičkih sredina na BDI II testu, koji je upitnik samoprocene, ukazuju na to da grupa pacijenata sa BKP prijavljuje najviši stepen depresivnosti sa prosečnom vrednošću koja odgovara blažem stepenu depresivnosti, dok grupa zdravih ima najniže postignuće. Prosečne vrednosti grupe zdravih i grupe obolelih od AB se prema nivoima depresivnosti BDI II skale mogu svrstati u osobe sa odustvom depresije. Analizom aritmetičkih sredina HAM-D skora registruje se najviši stepen depresivnosti kod obolelih od AB, dok je depresivnost najmanje izražena u KG, iako sve tri prosečne vrednosti po grupama se prema rangiranju depresivnosti u odnosu na HAM-D skalu mogu svrstati u odsustvo depresije.

Grafik 3. Procentualna zastupljenost ispitanika po grupama (AB; BKP, KG) u odnosu na procenu depresivnosti BDI II Ukupnim skorom



Nadalje su ispitanici grupisani u odnosu na ukupni skor BDI II u sledeće kategorije: odsustvo depresije (0-13), blaga depresivnost (14-19), umerena depresivnost (20-28) i teška depresivnost (29-63). Kao što se vidi na grafiku 3, najviše ispitanika u sve tri grupe su svrstani u kategoriju odsustvo depresije. Blago depresivnih ispitanika bilo je 13,3% u AB grupi, 20% u BKP grupi i 13,33 % u KG, a umereno depresivnih bilo je 6,67% obolelih od AB, 20% obolelih od BKP i 6,67% KG, dok je teško depresivnih prema BDI II ukupnom skorom bilo 13,33% obolelih od AB i 3,33% obolelih od BKP.

Grafik 4. Procentualna zastupljenost ispitanika po grupama (AB; BKP, KG) u odnosu na procenu depresivnosti HAM-D Ukupnim skorom



U odnosu na HAM-D ukupni skor, ispitanici su grupisani u sledeće kategorije: odsustvo depresije (<17), blaga depresija (17-23) i teška depresija (>24). Prema HAM-D ukupnom skorom nijedan ispitanik BKP grupe i KG nije bio depresivan, dok je 13,33% obolelih od AB imalo blagu depresiju, a 86,67% nije bilo depresivno u AB grupi (grafik 4).

ISPITIVANJE NEUROPSIHIJATRIJSKIH SIMPTOMA

Tabela 7. Neuropsihijatrijski simptomi u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) procenjeni na osnovu NPI testa: aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama, Kruskal Volisov test za ispitivanje razlika među grupama i *post hoc* testovi između pojedinačnih grupa

	AB	BKP	KG	AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	\bar{x} (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
NPI-UkupniSkor	10.47 (9.98)	4.23 (4.63)	1.3 (2.96)	21.4156	< .001	-3.15	0.026	-5.85	< .001	-4.68	< .001
NPI-Supskorovi											
Sumanute ideje	1.2 (3.10)	0 (0)	0 (0)	14.9811	< .001	-3.94	0.005	-3.94	0.005	/	/
Halucinacije	0.43 (2.19)	0 (0)	0 (0)	4.0449	0.132	-2.02	0.154	-2.02	0.154	/	/
Disforija	1.2 (2.44)	0.2 (0.48)	0.27 (0.83)	3.7985	0.15	-2.132	0.132	-2.394	0.091	-0.388	0.784
Anksioznost	1.3 (2.51)	1.97 (2.62)	0.53 (1.01)	8.5297	0.014	2.63	0.063	-1.11	0.432	-4.06	0.004
Agitacija	1.07 (2.13)	0.23 (1.10)	0.03 (0.183)	11.2235	0.004	-3.285	0.02	-3.979	0.005	-0.858	0.544
Euforija	0.4 (1.54)	0 (0)	0 (0)	6.1358	0.047	-2.49	0.078	-2.49	0.078	/	/
Dezinhibicija	0.13 (0.43)	0 (0)	0 (0)	6.1364	0.047	-2.49	0.078	-2.49	0.078	/	/
Iritabilnost	1.93 (3.14)	1.27 (1.80)	0.27 (0.78)	9.1229	0.01	-0.342	0.809	-3.874	0.006	-3.834	0.007
Apatija	2.1 (3.73)	0.47 (1.50)	0.2 (0.76)	7.6238	0.022	-2.46	0.082	-3.65	0.01	-1.52	0.284
Aberantno motorno ponašanje	0.7 (1.76)	0.07 (0.36)	0.03 (0.18)	5.1818	0.075	-2.4701	0.081	-2.4903	0.078	-0.0336	0.981

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; NPI- Neuropsihijatrijski inventar

Rezultati Kruskal-Volisovog testa su pokazali da postoji statistički značajna razlika u prosečnom ukupnom NPI skoru ($\chi^2 = 21,416$, $p = 0,00$) između tri grupe ispitanika (tabela 7). Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni *post hoc* testovi. Dobijeni rezultati su pokazali da se sve tri grupe međusobno statistički značajno razlikuju u prosečnoj vrednosti ukupnog NPI skora (tabela 7).

Kao što se vidi iz tabele 7., rezultati dobijenih aritmetičkih sredina ukazuju na to da grupa pacijenata sa AB postiže najviši prosečni skor na ovoj skali, dok grupa zdravih ima najniže postignuće.

Kada su u pitanju pojedinačni supskorovi NPI skale prikazanih u tabeli 7, rezultati primenjenog Kruskal-Volisovog testa su pokazali da postoji statistički značajna razlika u prosečnom postignuću između tri ispitivane grupe na sedam od deset NPI supstestova: Sumanute ideje ($\chi^2= 14,98$, $p<0,001$), Anksioznost ($\chi^2= 8,53$, $p=0,014$), Agitacija ($\chi^2= 11,22$, $p=0,004$), Euforija ($\chi^2= 6,14$, $p=0,047$), Dezinhibicija ($\chi^2= 6,14$, $p=0,047$), Iritabilnost ($\chi^2= 9,12$, $p=0,01$) i Apatija ($\chi^2= 7,62$, $p=0,022$). Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni testovi poređenja (*post hoc* testovi).

Na suptestu Sumanute ideje grupa obolelih od AB se statistički značajno razlikuje od preostale dve ispitivane grupe, pri čemu grupa sa AB postiže najviši rezultat na ovoj skali, dok se kod preostale dve grupe ne beleži prisustvo ovog simptoma.

Na suptestu Halucinacije nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa. Na ovoj supskali se kod obolelih od BKP i KG ne registruje prisustvo simptoma halucinacije.

Kada je u pitanju supstest Anksioznosti, *post hoc* testovi pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupe obolelih od BKP i grupe zdravih ($p=0,004$), dok između grupe obolelih od AB i BKP ($p=0,063$), kao i grupe obolelih od AB i KG ($p=0,432$) nisu registrovane statistički značajne razlike. Kao što se vidi iz tabele 7, grupa obolelih od BKP postiže najviši skor na ovom suptestu u odnosu na druge dve ispitivane grupe.

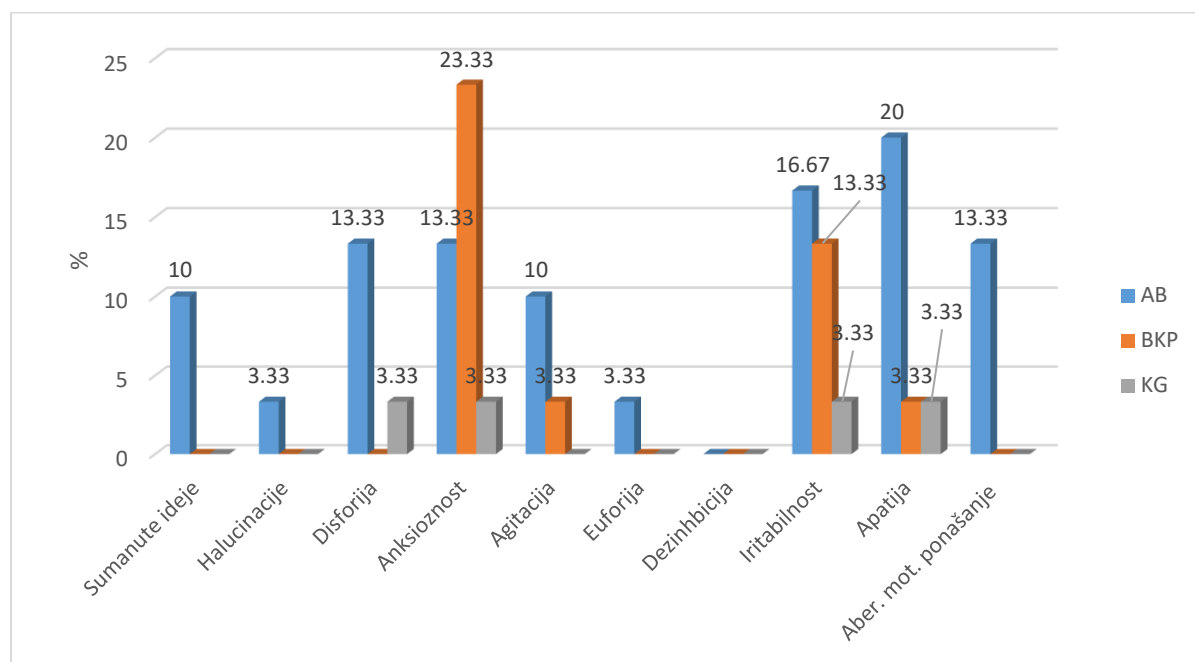
Na suptestu Agitacije, registruje se statistički značajna razlika između grupe obolelih od AB i BKP ($p=0,02$), kao između grupe obolelih od AB i zdravih ispitanika ($p=0,005$), dok se između obolelih od BKG i KG ne registruje statistički značajna razlika ($p=0,554$). Kod obolelih od AB je prosečno najviše postignuće na suptestu Agitacija, dok je najniže kod KG.

Na suptestovima Euforija i Dezinhibicija, Kruskal Volisovim testom se registruje statistička značajnost razlike između ispitivanih grupa ($p=0,047$ na oba suptesta), dok se *post hoc* testovima ne utvrđuju statističke značajnosti razlika između pojedinačnih grupa. Na ovim suptestovima se ne registruje poremećaj u grupi obolelih od BKP i kod zdravih ispitanika.

U slučaju supstest Iritabilnost, *post hoc* poređenja pokazuju da se grupa zdravih statistički značajno razlikuje od obe grupe pacijenata, pri čemu se grupe bolesnih među sobom ne razlikuju statistički značajno ($p=0,809$). Najviši prosečni skor ima grupa obolelih od AB, dok grupa zdravih ima najniži prosečni skor.

Kada je u pitanju supstest Apatije, *post hoc* testovi pokazuju da je jedina razlika koja doseže nivo statističke značajnosti razlika između AB i KG ($p=0,01$), dok se statistički značajna razlika ne registruje između dve grupe obolelih ($p=0,082$), kao ni između obolelih od BKP i i KG ($p=0,284$). Apatija se registruje u svim ispitivanim grupama, sa prosečnim skorom najvišim kod obolelih od AB.

Grafik 5. Učestalost neuropsihijatrijskih simptoma u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) na osnovu patoloških vrednosti NPI subskorova (>3)



Na grafiku 5. prikazane su frekvencije neuropsihijatrijskih simptoma u ispitivanim grupama procenjenih na osnovu patoloških NPI supskorova >3 . Poremećaj dezinhbicija nije detektovan ni kod jednog ispitanika. Četiri od ispitivanih deset poremećaja je registrovano jedino u grupi obolelih od AB: sumanute ideje kod 10% pacijenata, podjednak broj ispitanika je imao halucijacije i euforiju (3,33 %), dok je aberantno motorno ponašanja imalo 13,33%. Disforija je registrovana kod 13,33% obolelih od AB i kod 3,33 % zdravih ispitanika. Anksioznost je najviše bila zastupljena u grupi obolelih od BKP (23,33%), potom kod obolelih od AB (13,33%) i u KG (3,33%). Agitacija je bila zastupljena kod 10% obolelih od AB i kod 3,33% obolelih od BKP. Iritabilnost je zastupljena kod obolelih od AB u 16,67%, kod 13,33% obolelih od BKP, dok je u 3,33% prisutna kod zdravih ispitanika. Apatija je najviše prisutna kod obolelih od AB (20%), dok je podjednako zastupljena u preostale dve grupe (3,33%).

Ispitivanje kvaliteta života

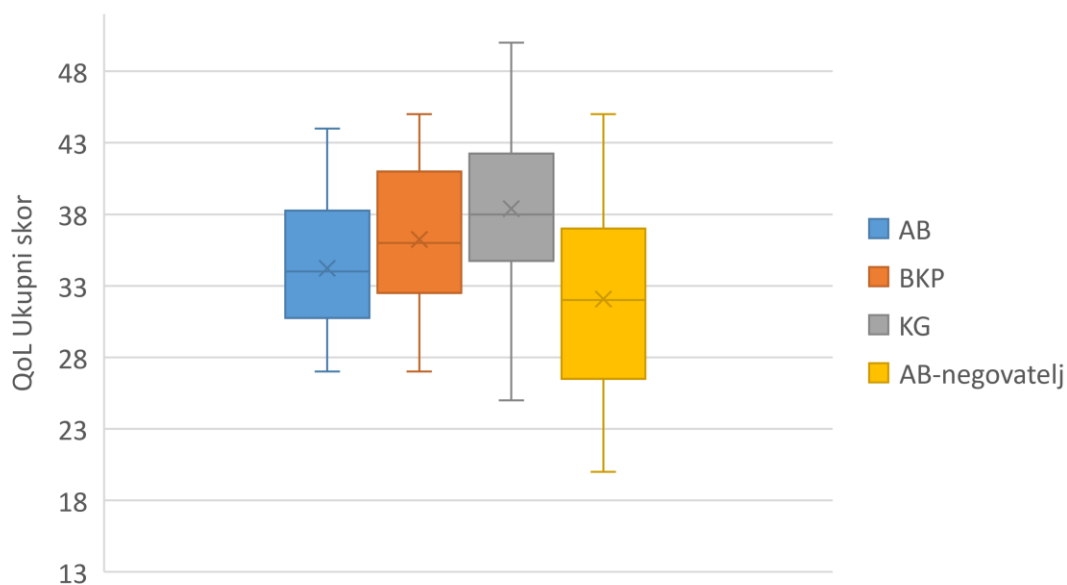
Tabela 8. Procena kvaliteta života u ispitivanim grupama (AB, AB- negovatelj, BKP, KG): aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ukupnog skora, Kruskal Volisov test za ispitivanje razlika među grupama i *post hoc* testovi između pojedinačnih grupa

	AB	BKP	KG	AB- negovatelj	AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG		AB : AB negovatelj	
	\bar{x} (st.dev.)				χ^2	p	W	p	W	p	W	p	F	p
QoL- ukupni skor	34.23 (4.81)	35.57 (6.36)	38.4 (6.01)	32.07 (6.75)	7.3187	0.026	1.7	0.23	3.82	0.007	2.09	0.14	4.681	0.035

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; jednofaktorska analiza varijanse (Anova) F-statistik; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; QoL- Kvalitet života ispitanika

Rezultati Kruskal Volisovog testa su pokazali da postoji statistički značajna razlika na ukupnom QoL skoru ($\chi^2 = 7,32$, $p = 0,026$) između sve tri ispitivane grupe (tabela 8). Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni testovi poređenja (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ukupnom QoL skoru između grupe obolelih od AB i zdravih ispitanika ($p = 0,007$), dok se između dve grupe obolelih ($p = 0,23$) i grupe obolelih od BKP i KG ne registruju značajne razlike ($p = 0,14$). S obzirom na prirodu testa, dopunski je analiziran QoL test negovatelja obolelih od AB, te je načinjeno poređenje ukupnog QoL skora kod obolelih od AB i kod njihovih negovatelja i utvrđena je statistički značajna razlika između ove dve grupe ($F = 4,68$, $p = 0,035$).

Grafik 6. Kvalitet života u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) na osnovu ukupnog QoL skora



Kao što se vidi na grafiku 6, rezultati dobijenih aritmetičkih sredina ukazuju na to da grupa pacijenata sa AB postiže najniži prosečni skor, dok se najviši skor registruje kod zdravih ispitanika. Poređenjem pacijenata obolelih od AB i njihovih negovatelja, aritmetička sredina ukupnog QoL skora je niža kod negovatelja u odnosu na obolele od AB.

ISPITIVANJE FUNKCIONALOSTI U SVAKODNEVNOM ŽIVOTU KOD OBOLELIH OD AB

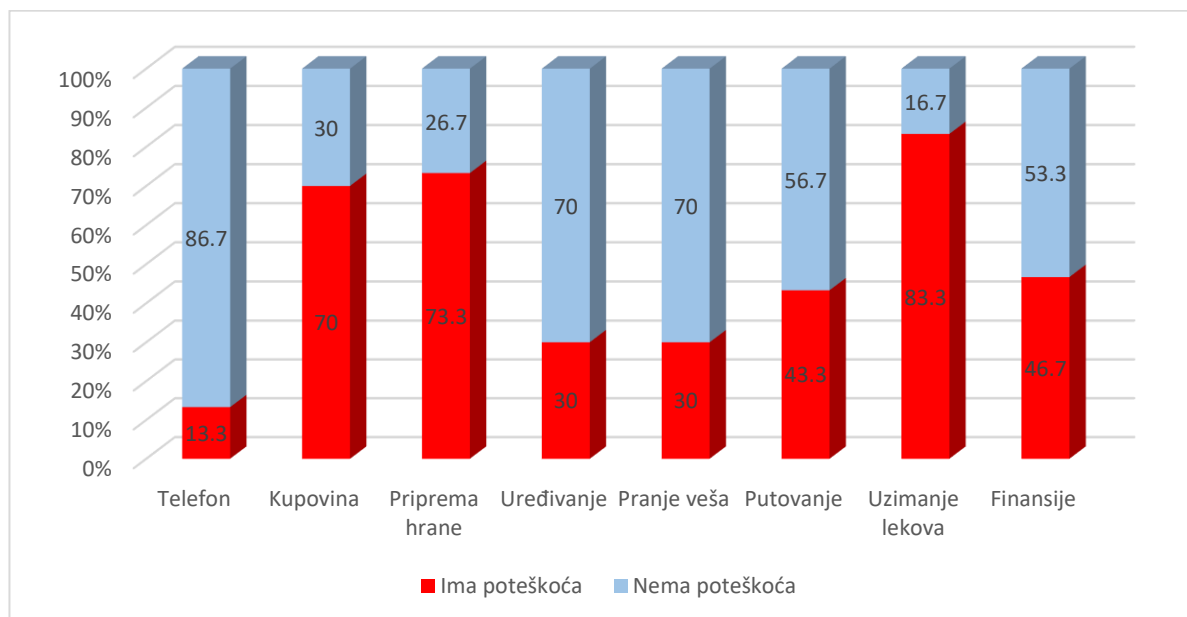
Tabela 9. Učestalost smetnji na planu funkcionisanja na osnovu Instrumentalne skale aktivnosti dnevnog života (IADL) i Skale staranja o sebi (PSMS) pacijenata obolelih od AB

IADL		N (%)	PSMS		N (%)
Telefon	0	4 (13.3%)	Fiziološke potrebe	0	0 (0%)
	1	26 (86.7 %)		1	100 (100%)
Kupovina	0	21 (70%)	Hranjenje	0	2 (6.7%)
	1	9 (30%)		1	28 (93.3%)
Priprema hrane	0	22 (73.3%)	Oblačenje	0	3 (10%)
	1	8 (26.7%)		1	27 (90%)
Uređivanje kuće	0	9 (30%)	Negovanje-uređivanje	0	5 (16.7%)
	1	21 (70%)		1	25 (83.3%)
Pranje veša	0	9 (30%)	Hodanje	0	11 (36.7%)
	1	21 (70%)		1	19 (63.3%)
Putovanje	0	13 (43.3%)	Kupanje	0	2 (6.7%)
	1	17 (56.7%)		1	28 (93.3%)
Uzimanje lekova	0	25 (83.3%)			
	1	5 (16.7%)			
Finansije	0	14 (46.7%)			
	1	16 (53.3%)			

N- broj pacijenata; % procenat pacijenata; 0- imaju određen stepen poteškoća; 1- nemaju poteškoća ili su poteškoće manjeg značaja za svakodnevno funkcionisanje

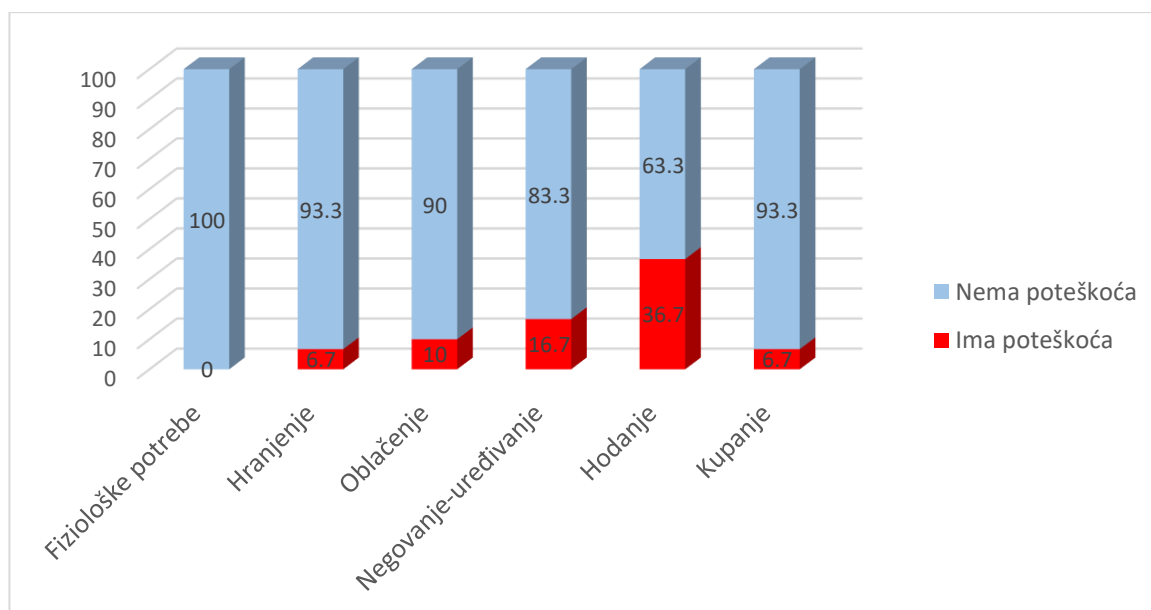
Kada su u pitanju poteškoće prilikom svakodnevnog funkcionisanja kod osoba obolelih od AB merenih na osnovu IADL (tabela 9), dobijeni rezultati pokazuju da 13,3% pacijenata ima problema prilikom korišćenja telefona, 70% pacijenata zahteva pomoć prilikom kupovine, dok 73,3% pacijenata zahteva pomoć prilikom pripremanja i serviranja hrane. Isti broj pacijenata zahteva pomoć prilikom pranja veša ili uređivanja kuće (30%). Od ukupnog broja obolelih od AB, 43,3% pacijenata zahteva pomoć prilikom putovanja u mestu boravka ili izvan. Izraženo u procentima, značajan broj pacijenata u ovoj fazi bolesti zahteva pomoć prilikom uzimanja svakodnevne terapije (83,3%), dok pomoć pri vođenju finansija je potrebna kod 46,7% pacijenata obolelih od AB (grafik 7).

Grafik 7. Učestalost postojanja smetnji u svakodnevnim aktivnostima dnevnog života kod obolelih od AB na osnovu IADL upitnika



Kada je u pitanju sposobnost fizičkog staranja o sebi, koja se u AB procenjuje PSMS testom (tabela 9), dobijen je podatak da u blagoj formi AB nijedan pacijent ne zahteva pomoć pri obavljanju fizioloških potreba; 6,7% obolelih od AB ima potrebu za pomoći drugih osoba u hranjenju, 10% pacijenata u oblačenju, 6,7% pacijenata u kupanju, a 16,7% pacijenata u uređivanju i negovanju tela. Sposobnost samostalnog hodanja u okolini kuće ili po gradu nema 36,7% pacijenata (grafik 8).

Grafik 8. Učestalost postojanja smetnji u svakodnevnim aktivnostima dnevnog života kod obolelih od AB na osnovu PSMS upitnika



II DEO ISTRAŽIVANJA: NEURORADIOLOŠKO DTI ISPITIVANJE

Tabela 10. Vrednosti frakcione anizotropije (FA) u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) i testovi značajnosti razlika između ispitivanih grupa: Kruskal Volisov test i *post hoc* testovi

DTI FA	AB	BKP	BKP	AB:BKP:KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	\bar{x} (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
ACR_L	0.421 (0.02)	0.434 (0.03)	0.438 (0.04)	2.9071	0.234	1.589	0.261	2.363	0.095	0.753	0.594
ACR_D	0.431 (0.02)	0.448 (0.03)	0.451 (0.03)	6.7367	0.034	3.178	0.025	3.157	0.026	-0.209	0.883
AIC_L	0.569 (0.03)	0.587 (0.02)	0.586 (0.04)	2.692	0.26	2.216	0.117	1.694	0.231	-0.502	0.723
AIC_D	0.575 (0.03)	0.593 (0.03)	0.597 (0.03)	7.0796	0.029	2.68	0.058	3.53	0.012	1.23	0.383
TCC	0.662 (0.03)	0.685 (0.03)	0.687 (0.04)	4.6743	0.097	2.488	0.079	2.781	0.049	0.167	0.906
CC	0.698 (0.03)	0.715 (0.03)	0.714 (0.03)	4.9638	0.084	2.634	0.063	2.781	0.049	-0.544	0.701
CG_L	0.591 (0.03)	0.609 (0.03)	0.627 (0.04)	12.1267	0.002	2.34	0.098	4.83	< .001	2.72	0.055
CG_D	0.572 (0.03)	0.585 (0.03)	0.595 (0.03)	6.9559	0.031	2.2	0.121	3.68	0.009	1.55	0.274
CGH_L	0.513 (0.05)	0.532 (0.05)	0.529 (0.05)	3.7422	0.154	2.488	0.079	2.237	0.114	0.167	0.906
CGH_D	0.523 (0.06)	0.527 (0.06)	0.528 (0.05)	0.0273	0.986	-0.0418	0.976	-0.0209	0.988	0.3345	0.813
EC_L	0.419 (0.03)	0.429 (0.03)	0.432 (0.02)	2.7154	0.257	1.255	0.375	2.404	0.089	0.878	0.535
EC_D	0.421 (0.02)	0.434 (0.03)	0.441 (0.02)	7.9945	0.018	1.74	0.22	4.33	0.002	1.57	0.268
FX	0.312 (0.09)	0.366 (0.08)	0.419 (0.09)	15.4246	< .001	2.05	0.147	5.23	< .001	3.83	0.007
FXST_L	0.501 (0.03)	0.519 (0.04)	0.526 (0.03)	5.5808	0.061	1.63	0.249	3.41	0.016	1.55	0.274
FXST_D	0.478 (0.03)	0.494 (0.03)	0.506 (0.03)	7.133	0.028	2.38	0.092	3.64	0.01	1.55	0.274
GCC	0.654 (0.03)	0.669 (0.03)	0.667 (0.03)	3.1757	0.204	2.3	0.104	1.986	0.16	-0.502	0.723
IFO_L	0.508 (0.07)	0.524 (0.06)	0.548 (0.06)	6.3175	0.042	1.55	0.274	3.37	0.017	2.28	0.107
IFO_D	0.530 (0.06)	0.533 (0.05)	0.555 (0.05)	3.9213	0.141	0.46	0.745	2.634	0.063	2.133	0.132
PCR_L	0.471 (0.04)	0.476 (0.03)	0.470 (0.02)	0.7968	0.671	1.192	0.399	0.335	0.813	-0.92	0.515
PCR_D	0.496 (0.04)	0.504 (0.03)	0.501 (0.03)	0.9712	0.615	1.338	0.344	0.376	0.79	-0.983	0.487
PIC_L	0.699 (0.03)	0.685 (0.03)	0.686 (0.04)	2.8912	0.236	-2.091	0.139	-2.049	0.147	-0.314	0.824
PIC_D	0.682 (0.03)	0.676 (0.03)	0.673 (0.03)	1.3217	0.516	-0.815	0.564	-1.505	0.287	-1.025	0.469
SCC	0.793 (0.22)	0.800 (0.02)	0.796 (0.02)	0.8745	0.646	1.2963	0.36	-0.0209	0.988	-0.9827	0.487
SFO_L	0.489 (0.06)	0.513 (0.05)	0.519 (0.05)	3.2993	0.192	1.903	0.178	2.425	0.086	0.585	0.679
SFO_D	0.524 (0.03)	0.536 (0.04)	0.538 (0.03)	1.2827	0.527	0.46	0.745	1.589	0.261	1.045	0.46
SLF_L	0.479 (0.02)	0.486 (0.02)	0.493 (0.02)	5.5989	0.061	1.9	0.178	3.39	0.017	1.28	0.367
SLF_D	0.477 (0.03)	0.483 (0.02)	0.484 (0.02)	2.6463	0.266	1.714	0.226	2.258	0.11	-0.188	0.894
UNC_L	0.526 (0.07)	0.552 (0.06)	0.548 (0.06)	1.8181	0.403	1.861	0.188	1.401	0.322	-0.167	0.906
UNC_D	0.539 (0.07)	0.552 (0.05)	0.569 (0.06)	1.8313	0.4	0.481	0.734	1.777	0.209	1.443	0.308

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; ACR_L- prednja korona radijata levo; ACR_D- prednja korona radijata desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; CG_L- levi cingulum; CG_D- desni cingulum; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; CGH_D- desno parahipokampalna cingularna vlakna; EC_L- leva kapsula eksterna; EC_D- desna kapsula eksterna; FX- forniks; FXST_L- levi forniks-strija terminalis; FXST_D- desni forniks-strija terminalis; GCC- koleno korpusa kalozuma; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; IFO_D- donji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; PCR_L- zadnja korona radijata levo; PCR_D- zadnja korona radijata desno; PIC_L- zadnji krak kapsule interne levo; PIC_D- zadnji krak kapsule interne desno; SCC- splenijum korpusa kalozuma; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SLF_L- gornji longitudinalni fascikulus levo; SLF_D- gornji longitudinalni fascikulus desno; UNC_L- levi fascikulus uncinatus; UNC_D- desni fascikulus uncinatus

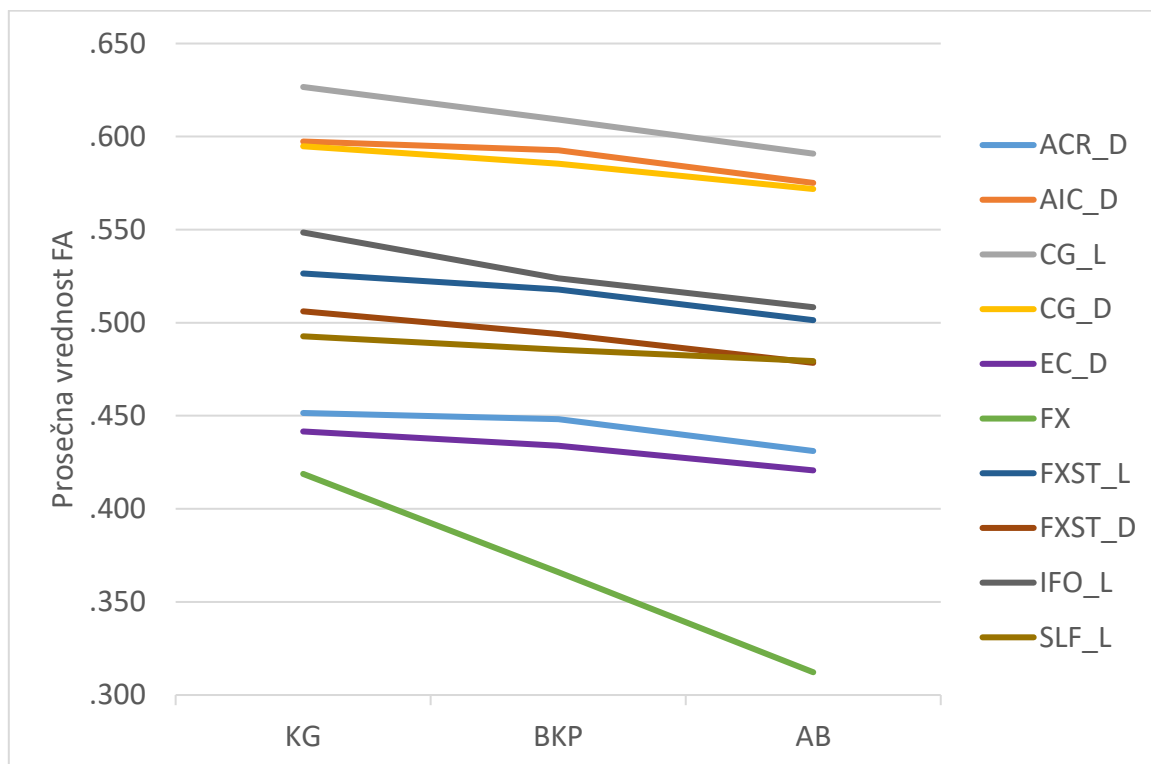
Kako bi se ispitalo da li postoje statistički značajne razlike u prosečnom FA između tri testirane grupe ispitanika primenjen je Kruskal-Volisonov test. Rezultati Kruskal-Volisonovih testova su pokazali da postoje statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima na nekolicini parametara ove DTI mere (tabela 10). Značajnost razlike između grupa na parametru FA DTI uočene su: bilateralno u regiji cinguluma (levo $p=0,002$ i desno $p=0,031$) i desno na sledećim putevima: prednja korona radijata ($p=0,034$), prednji krak kapsule interne ($p=0,029$), kapsula eksterna ($p=0,018$) i forniks-strija terminalis ($p=0,028$), a levo u regiji donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,042$). U regiji tela forniksa je takođe registrovana statistička značajnost razlike između ispitivanih grupa ($p<0,001$). Marginalno statistički značajne razlike se beleže u regiji levo fornix-strija terminalis ($p=0,061$) i levo gornjeg longitudinalnog fascikulusa ($p=0,061$).

Da bi se utvrdilo koja istraživačka grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni *post hoc* testovi. Parametar DTI FA se pokazao statistički značajno niži u u grupi obolelih od AB u odnosu na KG u regiji forniksa ($p<0,001$), obostrano puteva forniks-strija terminalis ($p=0,016$ levo i $p=0,01$ desno) i cinguluma ($p<0,001$ levo i $p=0,009$) i na putevima desne prednje korone radijate ($p=0,026$), desno prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,012$), levo donjeg frontalno-okcipitalnog ($p=0,017$) i levo gornjeg longitudinalnog fascikulusa ($p=0,017$).

Statistički značajan pad vrednosti FA kod obolelih kod BKP u odnosu na zdrave ispitanike je registrovan samo u regiji forniksa ($p=0,007$).

Poređenjem dve grupe obolelih, statistički značajan pad FA vrednosti kod obolelih od AB u odnosu na BKP registrovan je desno u regiji prednje korone radijate ($p=0,025$).

Grafik 9. Aritmetičke sredine FA parametra puteva bele mase kod kojih postoji statistički značajne razlike između sve tri ispitivane grupe (AB, BKP, KG)



Kao što se vidi na grafiku 9, rezultati dobijenih aritmetičkih sredina ukazuju da se počevši od grupe zdravih ispitanika, preko obolelih od BKP do obolelih od AB registruje pad vrednosti parametra FA DTI na određenim putevima bele mase.

Tabela 11. Vrednosti srednje difuzivnosti (SD) u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) i testovi značajnosti razlika između ispitivanih grupa: Kruskal Volisov test i *post hoc* testovi

DTI SD	AB	BKP	BKP	AB:BKP:KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	$\bar{x} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
ACR_L	0.72 (0.05)	0.681 (0.04)	0.681 (0.04)	7.857	0.02	-3.241	0.022	-3.575	0.011	-0.397	0.779
ACR_D	0.720 (0.05)	0.692 (0.04)	0.681 (0.05)	6.269	0.044	-2.15	0.128	-3.43	0.015	-1.53	0.281
AIC_L	0.680 (0.06)	0.628 (0.04)	0.646 (0.06)	6.811	0.033	-3.51	0.013	-2.32	0.101	1.63	0.249
AIC_D	0.691 (0.05)	0.649 (0.04)	0.641 (0.05)	10.302	0.006	-3.14	0.027	-4.14	0.003	-2.03	0.152
TCC	0.779 (0.05)	0.741 (0.03)	0.733 (0.05)	11.586	0.003	-3.55	0.012	-4.35	0.002	-1.84	0.193
CC	0.727 (0.04)	0.694 (0.03)	0.691 (0.04)	9.377	0.009	-3.471	0.014	-3.952	0.005	-0.565	0.69
CG_L	0.673 (0.05)	0.657 (0.03)	0.647 (0.03)	4.94	0.085	-1.3	0.36	-2.82	0.046	-2.3	0.104
CG_D	0.668 (0.04)	0.662 (0.03)	0.652 (0.02)	3.461	0.177	-0.69	0.626	-2.321	0.101	-2.133	0.132
CGH_L	0.566 (0.07)	0.550 (0.06)	0.545 (0.06)	1.379	0.502	-1.129	0.425	-1.568	0.268	-0.627	0.658
CGH_D	0.567 (0.08)	0.564 (0.07)	0.563 (0.06)	0.196	0.907	-0.544	0.701	-0.523	0.712	0.146	0.918
EC_L	0.762 (0.04)	0.725 (0.05)	0.725 (0.04)	10.138	0.006	-3.8471	0.007	-3.9308	0.005	0.0418	0.976
EC_D	0.763 (0.03)	0.731 (0.04)	0.727 (0.04)	7.402	0.025	-2.59	0.067	-3.78	0.007	-1.02	0.469
FX	1.693 (0.21)	1.553 (0.25)	1.395 (0.26)	15.834	<.001	-1.92	0.174	-5.39	<.001	-3.81	0.007
FXST_L	0.657 (0.03)	0.644 (0.03)	0.647 (0.03)	1.687	0.43	-1.694	0.231	-1.443	0.308	0.293	0.836
FXST_D	0.692 (0.04)	0.677 (0.04)	0.682 (0.03)	1.403	0.496	-1.568	0.268	-1.192	0.399	0.565	0.69
GCC	0.714 (0.05)	0.687 (0.04)	0.684 (0.04)	4.162	0.125	-2.049	0.147	-2.823	0.046	-0.523	0.712
IFO_L	0.690 (0.08)	0.668 (0.06)	0.642 (0.05)	8.984	0.011	-2.26	0.11	-4.33	0.002	-1.74	0.22
IFO_D	0.684 (0.06)	0.656 (0.05)	0.652 (0.05)	6.454	0.04	-2.864	0.043	-3.324	0.019	-0.167	0.906
PCR_L	0.743 (0.07)	0.705 (0.05)	0.701 (0.04)	5.636	0.06	-2.781	0.049	-3.011	0.033	-0.146	0.918
PCR_D	0.747 (0.07)	0.705 (0.05)	0.702 (0.03)	8.279	0.016	-3.199	0.024	-3.826	0.007	0.502	0.723
PIC_L	0.568 (0.05)	0.573 (0.03)	0.553 (0.05)	3.61	0.164	0.753	0.594	-1.777	0.209	-2.655	0.06
PIC_D	0.606 (0.04)	0.600 (0.03)	0.594 (0.035)	1.992	0.369	-0.795	0.574	-2.07	0.143	-1.025	0.469
SCC	0.6556 (0.04)	0.626 (0.02)	0.633 (0.03)	4.175	0.124	-2.66	0.06	-1.99	0.16	1.25	0.375
SFO_L	0.662 (0.06)	0.615 (0.05)	0.622 (0.08)	6.942	0.031	-3.011	0.033	-3.387	0.017	-0.418	0.768
SFO_D	0.655 (0.06)	0.622 (0.05)	0.614 (0.04)	4.896	0.086	-1.82	0.198	-3.01	0.033	-1.51	0.287
SLF_L	0.675 (0.04)	0.649 (0.02)	0.644 (0.02)	9.319	0.009	-3.07	0.03	-4.06	0.004	-1.4	0.322
SLF_D	0.675 (0.04)	0.653 (0.03)	0.650 (0.02)	5.734	0.057	-2.446	0.084	-3.304	0.019	-0.502	0.723
UNC_L	0.928 (0.15)	0.860 (0.09)	0.837 (0.09)	6.486	0.039	-1.8	0.204	-3.47	0.014	-2.03	0.152
UNC_D	0.924 (0.16)	0.844 (0.10)	0.825 (0.10)	6.254	0.044	-2.15	0.128	-3.32	0.019	-1.76	0.214

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; ACR_L- prednja korona radijata levo; ACR_D- prednja korona radijata desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; CG_L- levi cingulum; CG_D- desni cingulum; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; CGH_D- desno parahipokampalna cingularna vlakna; EC_L- leva kapsula eksterna; EC_D- desna kapsula eksterna; FX- forniks; FXST_L- levi forniks-strija terminalis; FXST_D- desni forniks-strija terminalis; GCC- koleno korpusa kalozuma; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; IFO_D- donji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; PCR_L- zadnja korona radijata levo; PCR_D- zadnja korona radijata desno; PIC_L- zadnji krak kapsule interne levo; PIC_D- zadnji krak kapsule interne desno; SCC- splenijum korpusa kalozuma; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SLF_L- gornji longitudinalni fascikulus levo; SLF_D- gornji longitudinalni fascikulus desno; UNC_L- levi fascikulus uncinatus; UNC_D- desni fascikulus uncinatus

Kako bi se ispitalo da li postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima SD između tri ispitivane grupe primenjen je Kruskal-Volisonov test (tabela 11). Rezultati ovih testova su pokazali da postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima bilateralno u regiji prednje korone radijate ($p=0,02$ levo i $p=0,044$ desno), prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,033$ levo i $p=0,006$ desno), kapsule eksterne ($p=0,006$ levo i $p=0,025$ desno), donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,011$ levo i $p=0,04$ desno) i fascikulusa uncinatusa ($p=0,039$ levo i $p=0,044$ desno). Statistički značajna razlika između ispitivanih grupa dominantno levo registrovana je na gornjem frontalno-okcipitalnom fascikulusu ($p=0,031$) i gornjem longitudinalnom fascikulusu ($0,009$), dok se isključivo desno statistički značajno razlikuje u regiji zadnje korone radijate ($p=0,016$). Od komisuralnih puteva, statistički značajna razlika u SD parametru se registruje u regiji korpusa kalozuma ($p=0,009$) i posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,003$). Takođe, registruje se statistička značajnost razlike između grupa u regiji forniksa ($p<0,001$). Marginalno statistički značajne razlike se beleže u regiji gornjeg longitudinalnog fascikulusa desno ($p=0,057$) i zadnje korone radijate levo ($p=0,06$).

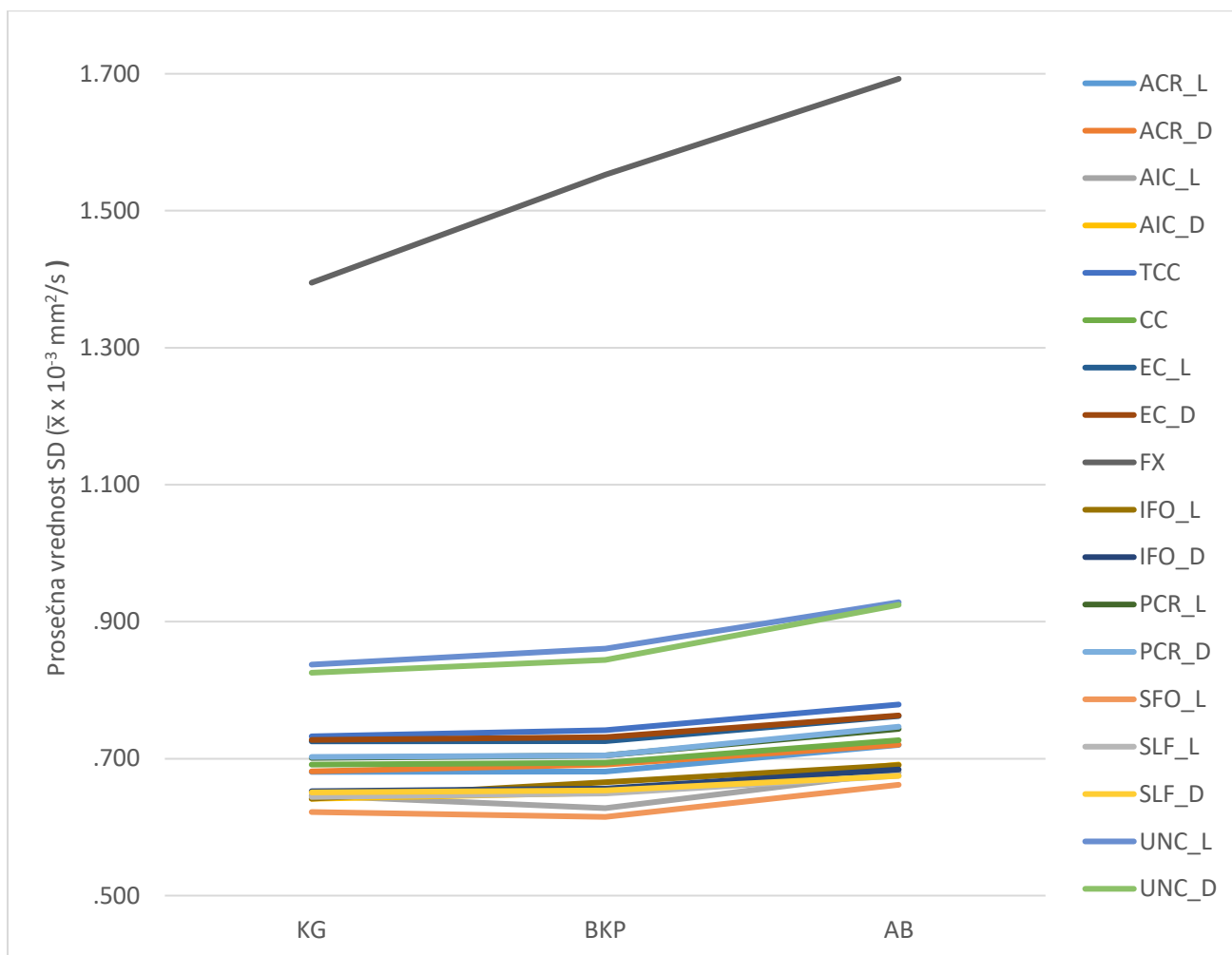
Nakon ispitivanja *post hoc* razlika između pojedinačnih grupa, dobijene su statistički značajno više vrednosti kod obolelih od AB u odnosu na zdrave ispitanike bilateralno u regijama prednje korone radijate ($p=0,011$ levo i $p=0,015$ desno) i zadnje korone radijate ($p=0,033$ levo i $p=0,007$ desno), kapsule eksterne ($p=0,005$ levo i $p=0,007$ desno), fascikulusa uncinatusa ($p=0,014$ levo i $p=0,019$ desno), gornjeg longitudinalnog fascikula ($p=0,004$ levo i $p=0,019$ desno), gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,017$, $p=0,033$) i donjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,002$ levo i $p=0,019$ desno), dok je izolovana desno registrovana statistički značajna razlika samo u regiji prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,003$). Statistički značajan porast SD parametra imaju oboleli od AB u odnosu na KG u regiji forniksa ($p<0,01$), korpusa kalozuma ($p=0,005$), posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,002$).

Kod obolelih od BKP se registruje isključivo u regiji forniksa ($p=0,007$) statistički značajan porast vrednosti SD u odnosu na zdrave ispitanike.

Poređenjem dve grupe obolelih, statistički značajna porast parametra SD kod obolelih od AB u odnosu na BKP je utvrđen obostrano u regiji prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,013$ levo i $p=0,027$ desno) i zadnje korone radijate ($p=0,049$ levo i $p=0,024$ desno), korpusa kalozuma ($p=0,014$), posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,012$), isključivo levo na sledećim putevima: gornji longitudinalni fascikulus ($p=0,03$), gornji frontalno-okcipitalni fascikulus ($p=0,033$), kapsula eksterna ($p=0,007$) i

prednja korona radijata ($p=0,022$), a desno u regiji donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,043$).

Grafik 10. Aritmetičke sredine SD parametra puteva bele mase kod kojih postoji statistički značajna razlika između tri ispitivane grupe (AB, BKP, KG)



Na grafiku 10. su prikazane aritmetičke sredine SD DTI parametara na ispitivanim putevima bele mase kod kojih je utvrđeno postojanje statističke značajnosti razlika Kruskal Volisovim testom. Na osnovu grafika 10. vidi se da se najviše prosečne vrednosti SD parametra registruju kod obolelih od AB, dok se najniže vrednosti registruju kod KG. U sve tri grupe ispitanika se najviše prosečne vrednosti registruju u regiji forniksa i oba fascikulusa uncinatusa.

Tabela 12. Vrednosti radialne difuzivnosti (RD) u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) i testovi značajnosti razlika između ispitivanih grupa: Kruskal Volisov test i *post hoc* testovi

DTI RD	AB	BKP	BKP	AB:BKP:KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	$\bar{x} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
ACR_L	0.548 (0.05)	0.512 (0.04)	0.509 (0.04)	7.311	0.026	-3.032	0.032	-3.534	0.012	-0.376	0.79
ACR_D	0.542 (0.05)	0.511 (0.04)	0.501 (0.04)	7.636	0.022	-2.55	0.071	-3.78	0.007	-1.4	0.322
AIC_L	0.448 (0.06)	0.403 (0.04)	0.418 (0.06)	4.59	0.101	-2.93	0.039	-1.9	0.178	1.23	0.383
AIC_D	0.451 (0.05)	0.413 (0.04)	0.408 (0.05)	9.733	0.008	-3.16	0.026	-3.97	0.005	-1.92	0.174
TCC	0.433 (0.05)	0.388 (0.05)	0.381 (0.06)	10.321	0.006	-3.72	0.008	-3.99	0.005	-1.11	0.433
CC	0.380 (0.04)	0.3451 (0.04)	0.343 (0.04)	9.116	0.01	-3.638	0.01	-3.722	0.008	-0.376	0.79
CG_L	0.432 (0.04)	0.408 (0.03)	0.389 (0.03)	14.775	< .001	-2.59	0.067	-5.31	< .001	-3.03	0.032
CG_D	0.445 (0.04)	0.435 (0.04)	0.417 (0.03)	9.548	0.008	-1.32	0.352	-4.47	0.002	-2.61	0.065
CGH_L	0.420 (0.06)	0.394 (0.05)	0.387 (0.05)	5.13	0.077	-2.425	0.086	-2.927	0.039	-0.962	0.496
CGH_D	0.407 (0.06)	0.397 (0.06)	0.393 (0.06)	0.649	0.723	-0.92	0.515	-1.025	0.469	-0.209	0.883
EC_L	0.589 (0.04)	0.552 (0.05)	0.549 (0.04)	10.497	0.005	-3.805	0.007	-4.077	0.004	-0.481	0.734
EC_D	0.588 (0.03)	0.555 (0.04)	0.548 (0.04)	9.777	0.008	-2.66	0.06	-4.47	0.002	-1.46	0.301
FX	1.481 (0.26)	1.324 (0.29)	1.144 (0.29)	15.657	< .001	-1.88	0.183	-5.33	< .001	-3.85	0.007
FXST_L	0.478 (0.04)	0.455 (0.03)	0.454 (0.03)	6.706	0.035	-2.969	0.036	-3.324	0.019	-0.376	0.79
FXST_D	0.512 (0.03)	0.492 (0.04)	0.488 (0.03)	4.93	0.085	-2.4045	0.089	-3.0108	0.033	0.0418	0.976
GCC	0.407 (0.05)	0.376 (0.05)	0.375 (0.04)	5.398	0.067	-2.614	0.065	-3.011	0.033	-0.46	0.745
IFO_L	0.491 (0.08)	0.463 (0.06)	0.433 (0.05)	11.361	0.003	-2.45	0.084	-4.62	0.001	-2.57	0.069
IFO_D	0.468 (0.06)	0.445 (0.05)	0.429 (0.05)	7.21	0.027	-2.34	0.098	-3.74	0.008	-1.42	0.315
PCR_L	0.540 (0.07)	0.507 (0.05)	0.508 (0.04)	4.736	0.094	-2.927	0.039	-2.279	0.107	0.606	0.668
PCR_D	0.528 (0.07)	0.49 (0.05)	0.494 (0.03)	5.97	0.051	-3.053	0.031	-2.823	0.046	0.795	0.574
PIC_L	0.297 (0.04)	0.307 (0.03)	0.298 (0.04)	1.529	0.466	1.631	0.249	0.335	0.813	-1.338	0.344
PIC_D	0.326 (0.04)	0.326 (0.03)	0.324 (0.03)	0.31	0.857	-0.439	0.756	-0.836	0.555	-0.209	0.883
SCC	0.274 (0.04)	0.250 (0.03)	0.255 (0.03)	3.429	0.18	-2.488	0.079	-1.84	0.193	0.815	0.564
SFO_L	0.471 (0.06)	0.428 (0.05)	0.433 (0.08)	6.144	0.046	-2.927	0.039	-3.074	0.03	-0.627	0.658
SFO_D	0.444 (0.05)	0.420 (0.05)	0.412 (0.04)	3.46	0.177	-1.34	0.344	-2.49	0.079	-1.55	0.274
SLF_L	0.496 (0.03)	0.471 (0.03)	0.464 (0.02)	10.081	0.006	-3.09	0.029	-4.31	0.002	-1.4	0.322
SLF_D	0.496 (0.04)	0.476 (0.03)	0.472 (0.02)	5.526	0.063	-2.551	0.071	-3.136	0.027	-0.397	0.779
UNC_L	0.629 (0.16)	0.562 (0.10)	0.549 (0.10)	3.225	0.199	-1.631	0.249	-2.488	0.079	-0.878	0.535
UNC_D	0.623 (0.17)	0.558 (0.10)	0.531 (0.10)	4.334	0.115	-1.55	0.274	-2.76	0.051	-1.74	0.22

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; ACR_L- prednja korona radijata levo; ACR_D- prednja korona radijata desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; CG_L- levi cingulum; CG_D- desni cingulum; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; CGH_D- desno parahipokampalna cingularna vlakna; EC_L- leva kapsula eksterna; EC_D- desna kapsula eksterna; FX- forniks; FXST_L- levi forniks-strija terminalis; FXST_D- desni forniks-strija terminalis; GCC- koleno korpusa kalozuma; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; IFO_D- donji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; PCR_L- zadnja korona radijata levo; PCR_D- zadnja korona radijata desno; PIC_L- zadnji krak kapsule interne levo; PIC_D- zadnji krak kapsule interne desno; SCC- splenijum korpusa kalozuma; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SLF_L- gornji longitudinalni fascikulus levo; SLF_D- gornji longitudinalni fascikulus desno; UNC_L- levi fascikulus uncinatus; UNC_D- desni fascikulus uncinatus

U cilju ispitivanja razlika u prosečnim vrednostima parametra RD između tri ispitivane grupe korišćen je Kruskal Volisov test (tabela 12). Ovim testom je utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika u prosečnoj vrednosti RD bilateralno u regijama prednje korone radijate ($p=0,026$ levo i $p=0,022$ desno), cinguluma ($p<0,001$ levo i $p=0,008$ desno), kapsule eksterne ($p=0,005$ levo i $p=0,008$ desno), donjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,003$ levo i $p=0,027$ desno) i na limbičkim i komisuralnim putevima: forniksa ($p<$), korpusa kalozuma ($p=0,01$), posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,008$). Statistički značajna razlika RD parametra sa predominacijom desno registrovana je u regijama prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,008$) i zadnjeg kraka kapsule interne ($p=0,051$) i levo na putevima gornjeg longitudinalnog fascikulusa ($p=0,006$), gornjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,046$) i forniksa-strije terminalis ($p=0,035$). Marginalne statistički značajne razlike se beleže u regiji gornjeg longitudinalnog fascikulusa desno ($p=0,063$), kolena korpusa kalozuma ($p=0,067$) i potencijalno na parahipokampalnim cingularnim vlaknima levo ($p=0,077$).

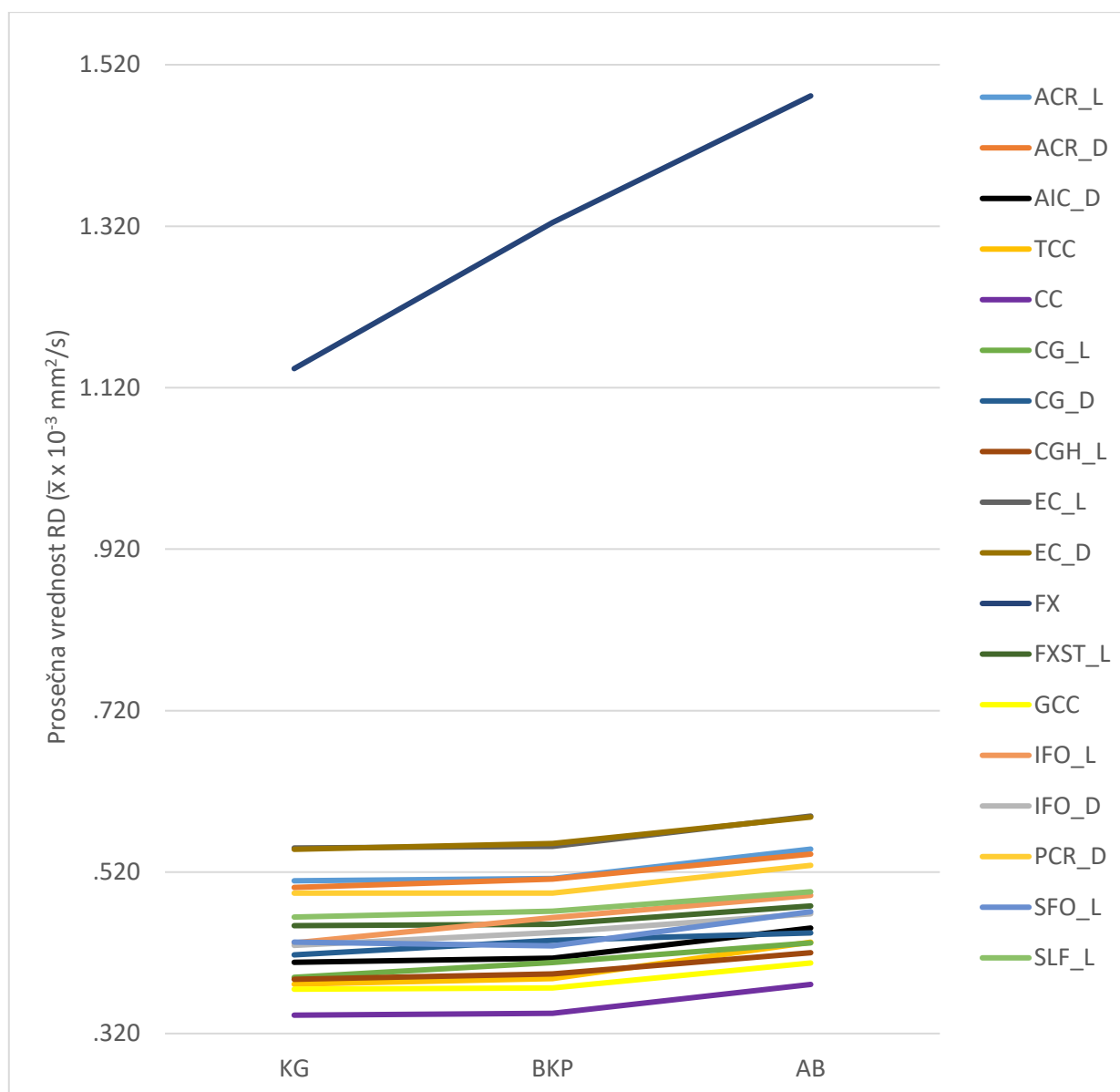
Da bi se utvrdilo koja istraživačka grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni *post hoc* testovi. Parametar RD se pokazao statistički značajno viši u u grupi obolelih od AB u odnosu na KG u regiji forniksa ($p<0,001$), korpusa kalozuma ($p=0,008$), posebno tela ($p=0,005$) i kolena korpusa kalozuma ($p=0,033$) i bilateralno na sledećim putevima: forniks-strija terminalis ($p=0,019$ levo i $p=0,033$ desno), cinguluma ($p<0,001$ levo i $p=0,002$ desno), donji frontalno-okcipitalni fascikulus ($p=0,001$ levo i $p=0,008$ desno), gornji longitudinalni fascikulus ($p=0,002$ levo i $p=0,027$ desno) i prednja korona radijata ($p=0,012$ levo i $p=0,007$ desno). Statistička značajnost razlike između dve posmatrane grupe na RD parametru levo registrovana je u regiji parahipokampalnih cingularnih vlakana ($p=0,039$) i gornjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa ($p=0,03$), a desno na putevima: prednji krak kapsule interne ($p=0,005$), fascikulus uncinatus ($p=0,05$) i zadnja korona radijata ($p=0,046$).

Poređenjem obolelih od BKP i zdravih ispitanika statistički značajan porast RD kod obolelih od BKP se registruje u regiji forniksa ($p=0,007$) i u regiji levog cinguluma ($p=0,032$).

Kod obolelih od AB se registruje statistički značajan porast parametra RD-a u odnosu na obolele od BKP-a levo na sledećim putevima: prednja korona radijata ($p=0,032$), kapsula eksterna ($p=0,007$), forniks-strija terminalis ($p=0,036$), gornji frontalno-okcipitalni fascikulus ($p=0,039$), gornji longitudinalni fascikulus ($p=0,029$), desno na putevima zadnje korone radijate ($p=0,031$) i prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,026$ desno), kao i u regijama komisuralnih puteva korpusa kalozuma ($p=0,01$), posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,008$). Marginalne statistički značajne razlike se beleže

u regijama levog cinguluma ($p=0,067$), desno kapsule eksterne ($p=0,06$), gornjeg longitudinalnog fascikulusa desno ($p=0,071$) i kolena korpusa kalozuma ($p=0,065$).

Grafik 11. Aritmetičke sredine RD parametra puteva bele mase kod kojih postoji statistička značajnost razlike između tri ispitivane grupe (AB, BKP, KG)



Kao što se vidi iz grafika 11, rezultati dobijenih aritmetičkih sredina ukazuju da se najviše vrednosti RD parametara registruju u grupi obolelih od AB, dok se najniže vrednosti registruju u grupi zdravih ispitanika.

Tabela 13. Vrednosti aksijalne difuzivnosti (DA) u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) i testovi značajnosti razlika između ispitivanih grupa: Kruskal Volisov test i *post hoc* testovi

	AB	BKP	KG	AB:BKP:KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
DTI DA	$\bar{x} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (st.dev.)			χ^2	p	W	p	W	p	W	p
ACR_L	1.063 (0.06)	1.019 (0.05)	1.023 (0.04)	6.6864	0.035	-3.136	0.027	-3.178	0.025	-0.125	0.93
ACR_D	1.077 (0.07)	1.052 (0.05)	1.042 (0.04)	4.3022	0.116	-1.78	0.209	-2.82	0.046	-1.32	0.352
AIC_L	1.147 (0.08)	1.080 (0.05)	1.103 (0.07)	7.6297	0.022	-3.74	0.008	-2.36	0.095	1.8	0.204
AIC_D	1.174 (0.07)	1.123 (0.06)	1.111 (0.06)	7.6438	0.022	-2.43	0.086	-3.87	0.006	-1.4	0.322
TCC	1.471 (0.06)	1.449 (0.04)	1.435 (0.03)	6.9067	0.032	-1.92	0.174	-3.81	0.007	-1.57	0.268
CC	1.424 (0.05)	1.396 (0.03)	1.391 (0.03)	5.9561	0.051	-2.384	0.092	-3.387	0.017	-0.795	0.574
CG_L	1.153 (0.07)	1.157 (0.04)	1.162 (0.07)	0.7368	0.692	0.774	0.584	1.129	0.425	0.585	0.679
CG_D	1.114 (0.06)	1.116 (0.06)	1.121 (0.05)	0.5547	0.758	0.774	0.584	1.045	0.46	-0.105	0.941
CGH_L	0.865 (0.10)	0.868 (0.09)	0.866 (0.09)	0.0212	0.989	-0.1045	0.941	0.0418	0.976	0.23	0.871
CGH_D	0.893 (0.10)	0.902 (0.10)	0.903 (0.09)	0.2146	0.898	0.251	0.859	0.502	0.723	0.606	0.668
EC_L	1.108 (0.04)	1.073 (0.05)	1.076 (0.04)	8.1867	0.017	-3.722	0.008	-3.199	0.024	0.585	0.679
EC_D	1.113 (0.04)	1.084 (0.05)	1.086 (0.04)	3.6153	0.164	-2.216	0.117	-2.425	0.086	0.251	0.859
FX	2.116 (0.15)	2.017 (0.19)	1.901 (0.22)	12.0628	0.002	-1.32	0.352	-4.62	0.001	-3.6	0.011
FXST_L	1.021 (0.05)	1.020 (0.06)	1.034 (0.05)	1.2315	0.54	0.46	0.745	1.568	0.268	1.004	0.478
FXST_D	1.052 (0.06)	1.05 (0.07)	1.069 (0.05)	3.2646	0.195	-0.795	0.574	1.944	0.169	2.321	0.101
GCC	1.332 (0.07)	1.309 (0.04)	1.303 (0.04)	2.2841	0.319	-1.171	0.408	-2.154	0.128	-0.899	0.525
IFO_L	1.089 (0.10)	1.071 (0.07)	1.06 (0.07)	2.2426	0.326	-1.25	0.375	-1.94	0.169	-1.19	0.399
IFO_D	1.117 (0.09)	1.078 (0.07)	1.099 (0.06)	2.6445	0.267	-2.007	0.156	-0.774	0.584	1.84	0.193
PCR_L	1.150 (0.09)	1.099 (0.07)	1.088 (0.05)	6.7178	0.035	-2.38	0.092	-3.55	0.012	-1.32	0.352
PCR_D	1.183 (0.09)	1.127 (0.07)	1.119 (0.05)	7.8544	0.02	-3.053	0.031	-3.743	0.008	-0.376	0.79
PIC_L	1.114 (0.08)	1.109 (0.05)	1.069 (0.07)	5.3598	0.069	0.167	0.906	-2.467	0.081	-3.157	0.026
PIC_D	1.171 (0.06)	1.151 (0.05)	1.137 (0.06)	2.6761	0.262	-1.17	0.408	-2.32	0.101	-1.11	0.433
SCC	1.429 (0.06)	1.388 (0.04)	1.395 (0.04)	5.2821	0.071	-2.927	0.039	-2.614	0.065	0.627	0.658
SFO_L	1.0438 (0.08)	0.987 (0.06)	0.999 (0.08)	3.8224	0.148	-2.384	0.092	-2.384	0.092	0.251	0.859
SFO_D	1.078 (0.09)	1.023 (0.08)	1.018 (0.06)	4.1497	0.126	-1.74	0.22	-2.89	0.041	-1.02	0.469
SLF_L	1.034 (0.04)	1.005 (0.03)	1.004 (0.03)	6.1868	0.045	-2.864	0.043	-3.136	0.027	-0.69	0.626
SLF_D	1.033 (0.04)	1.009 (0.03)	1.008 (0.03)	3.3638	0.186	-2.154	0.128	-2.154	0.128	-0.502	0.723
UNC_L	1.528 (0.16)	1.458 (0.12)	1.413 (0.10)	8.0253	0.018	-1.92	0.174	-3.83	0.007	-2.38	0.092
UNC_D	1.527 (0.16)	1.417 (0.12)	1.414 (0.11)	6.7816	0.034	-2.99	0.035	-3.324	0.019	-0.502	0.723

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - Kruskal Wallis test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; ACR_L- prednja korona radijata levo; ACR_D- prednja korona radijata desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; CG_L- levi cingulum; CG_D- desni cingulum; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; CGH_D- desno parahipokampalna cingularna vlakna; EC_L- leva kapsula eksterna; EC_D- desna kapsula eksterna; FX- forniks; FXST_L- levi forniks-strija terminalis; FXST_D- desni forniks-strija terminalis; GCC- koleno korpusa kalozuma; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; IFO_D- donji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; PCR_L- zadnja korona radijata levo; PCR_D- zadnja korona radijata desno; PIC_L- zadnji krak kapsule interne levo; PIC_D- zadnji krak kapsule interne desno; SCC- splenijum korpusa kalozuma; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SLF_L- gornji longitudinalni fascikulus levo; SLF_D- gornji longitudinalni fascikulus desno; UNC_L- levi fascikulus uncinatus; UNC_D- desni fascikulus uncinatus

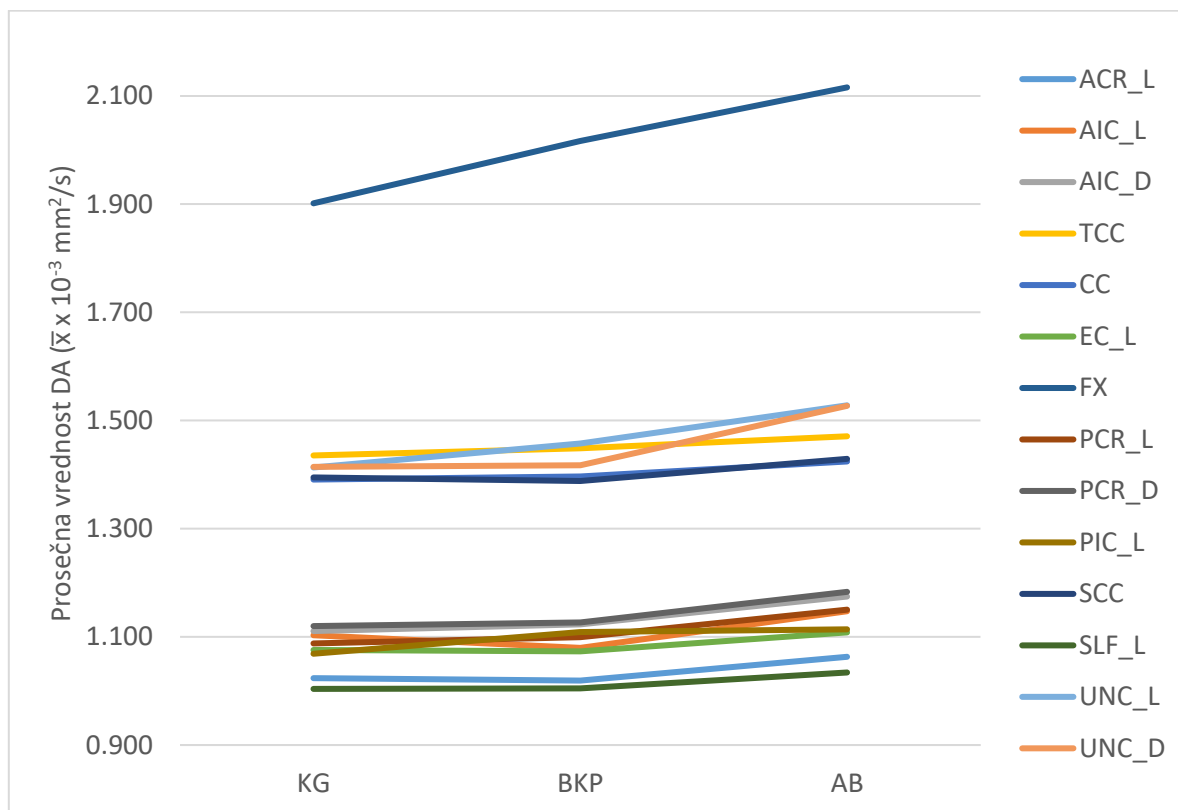
Kako bi se ispitalo da li postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima DA između tri ispitivane grupe primenjen je Kruskal-Volisonov test (tabela 13). Rezultati ovih testova su pokazali da postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima RD parametra bilateralno u regiji prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,022$ levo i $p=0,022$ desno), zadnje korone radijate ($p=0,035$ levo i $p=0,02$ desno) i fascikulusa uncinatusa ($p=0,018$ levo i $p=0,034$ desno). Leva predominacija na nivou statističke značajnosti se registruje kod DA DTI parametra na sledećim putevima bele mase: prednja korona radijata ($p=0,035$), kapsula eksterna ($p=0,017$) i gornjem longitudinalnom fascikulusu ($p=0,045$). Od limbičkih i komisuralnih puteva, statistički značajna razlika u DA parametru se registruje u regiji forniksa ($p=0,002$), korpusa kalozuma ($p=0,051$) i posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,032$). Marginalno statistički značajne razlike se beleže u regiji splenijuma korpusa kalozuma ($p=0,071$) i zadnjeg kraka kapsule interne levo ($p=0,069$).

Ispitivanjem *post hoc* razlika između pojedinačnih grupa, dobijene su statistički značajno više vrednosti kod obolelih od AB u odnosu na zdrave ispitanike bilateralno u regijama prednje korone radijate ($p=0,025$ levo i $p=0,046$ desno), zadnje korone radijate ($p=0,012$ levo i $p=0,008$ desno) i fascikulusa uncinatusa ($p=0,007$ levo i $p=0,019$ desno). Između dve navedene grupe se beleži statistička značajnost za parametar DA desno u regijama prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,006$) i gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulsa ($p=0,041$) i levo na putevima kapsule eksterne ($p=0,024$) i gornjeg longitudinalnog fascikulusa ($p=0,027$). Od limbičkih i komisuralnih puteva, statistička značajan porast DA parametra imaju oboleli od AB u odnosu na KG u regiji forniksa ($p=0,001$), korpusa kalozuma ($p=0,017$), posebno tela korpusa kalozuma ($p=0,007$).

Poređenjem obolelih od BKP u odnosu na zdrave ispitanike registruje se statistički značajan porast DA u regiji forniksa ($p=0,011$) i zadnjeg kraka kapsule interne levo ($p=0,026$).

Statistički značajan porast vrednosti DA između dve grupe obolelih se registruje desno u regijama fascikulusa uncinatusa ($p=0,035$), zadnje korone radijate ($p=0,031$) i levo u regijama prednje korone radijate ($p=0,027$), prednjeg kraka kapsule interne ($p=0,008$), kapsule eksterne ($p=0,008$) i gornjeg longitudinalnog fascikulusa ($p=0,043$).

Grafik 12. Aritmetičke sredine DA parametara puteva bele mase kod kojih postoje statistički značajne razlike između tri ispitivane grupe (AB, BKP, KG)



Na grafiku 12. prikazane su aritmetičke sredine DA DTI parametara na putevima bele mase, kod kojih postoje statističke značajnosti razlika između ispitivanih grupa, na osnovu kojeg se vidi da se najviše prosečne vrednosti registruju kod obolelih od AB, dok se najniže vrednosti registruju u kod KG.

VIŠESTRUKI RAZLIKE DTI PARAMETARA NA PUTEVIMA BELE MASE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA

Tabela 14. DTI parametri (FA, SD, RD, DA) puteva bele mase kod kojih je utvrđena statistička značajnost razlike između ispitivanih grupa (AB, BKP, KG)

	FA	SD	RD	DA		FA	SD	RD	DA
	AB:BKP:KG (p<0.05)					AB:BKP:KG (p<0.05)			
ACR_L		0.02	0.026	0.035	ACR_D	0.03	0.044	0.022	
AIC_L		0.03		0.022	AIC_D	0.03	0.006	0.008	0.02
CG_L	0.002		< .001		CG_D	0.03		0.008	
CGH_L			0.077						
EC_L		0.01	0.005	0.017	EC_D	0.02	0.025	0.008	
FX	< .001	< .001	< .001	0.002					
FXST_L	0.061		0.035		FXST_D	0.03			
IFO_L	0.042	0.01	0.003		IFO_D		0.04	0.027	
PCR_L		0.06		0.035	PCR_D		0.016	0.051	0.02
PIC_L				0.069					
SFO_L		0.03	0.046						
SLF_L	0.061	0.01	0.006	0.045	SLF_D		0.057	0.063	
UNC_L		0.04		0.018	UNC_D		0.044		0.03
CC		0.01	0.01	0.051					
TCC		0	0.006	0.032					
SCC				0.071					

	Četiri DTI parametra
	Tri DTI parametra
	Dva DTI parametra
	Jedan DTI parametar

p<0,05- nivo značajnosti; ACR_L- prednja korona radijata levo; ACR_D- prednja korona radijata desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; CG_L- levi cingulum; CG_D- desni cingulum; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; EC_L- leva kapsula eksterna; EC_D- desna kapsula eksterna; FX- forniks; FXST_L- levi forniks-strija terminalis; FXST_D- desni forniks-strija terminalis; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; IFO_D- donji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; PCR_L- zadnja korona radijata levo; PCR_D- zadnja korona radijata desno; PIC_L- zadnji krak kapsule interne levo; SCC- splenijum korpusa kalozuma; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SLF_L- gornji longitudinalni fascikulus levo; SLF_D- gornji longitudinalni fascikulus desno; UNC_L- levi fascikulus uncinatus; UNC_D- desni fascikulus uncinatus

U tabeli 14. su prikazane sve statistički značajne razlike između ispitivanih grupa na DTI parametrima određenih puteva bele mase. Na osnovu ovog prikaza se izdvajaju putevi kod kojih tri ili četiri DTI parametra ukazuju na oštećenje određenog puta bele mase: prednja korona radijata obostrano, prednji krak kapsule interne desno, kapsula eksterna obostrano, forniks, gornji longitudinalni fascikulus levo, donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo, zadnji krak korone radijate desno i korpus kalozum, posebno telo korpusa kalozuma. Dva od četiri DTI parametra pokazuju

značajnu razliku između ispitivanih grupa obostrano u regiji cinguluma i fascikulusa uncinatusa, levostrano u regiji prednjeg kraka kapsule interne, forniks-strije terminalis, zadnje korone radijate i gornjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa i desno u regijama donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa i gornjeg longitudinalnog fascikulusa.

III DEO ISTRAŽIVANJA: KORELACIJE NEUROPSIHOLOŠKOG TESTIRANJA I DTI NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Veza postignuća na neuropsihološkim domenima sa različitim parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase analizirana je pomoću Pirsonovog koeficijenta linearne korelacije, odnosno Spirmanog koeficijenta korelacije, u slučaju kada je kod pomenutih varijabli bila narušena normalna distribucija podataka. Koeficijenti korelacije računati su za svaku ispitivačku grupu odvojeno. U ovom delu istraživanja su prikazane statistički značajne korelacije svih kognitivnih domena i testova za ispitivanje depresivnosti sa pojedinim DTI parametrima puteva bele mase kod kojih je registrovana statistička značajnost razlika između sve tri grupe Kruskal Volisovim testom, naknadnim *post hoc* testovima, a u analizu su uzeti i putevi sa marginalnom statističkom značajnošću razlika na ispitivanim testovima.

KORELACIJE DOMENA PAMĆENJE I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Tabela 15. Statistički značajne korelacije domena Verbalno pamćenje u ispitivanim grupama (AB i BKP) sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Verbalno pamćenje					
		AB	BKP				
FA	TR		FX	IFO_L			
	r		,435*	,400*			
	p		.016	.029			
SD	TR		FX	UNC_L‡	AIC_L‡	EC_L‡	
	r		-,466**	-,424*	-,377*	-,379*	
	p		.009	.020	.040	.039	
RD	TR	SFO_L‡	FX	IFO_L	UNC_L‡	UNC_D‡	EC_L‡
	r	-,452*	-,439*	-,363*	-,457*	-,384*	-,363*
	p	.012	.015	.049	.011	.036	.048
DA	TR		FX				
	r		-,470**				
	p		.009				

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; FX- fornix; IFO_L- donji fontalno-okcipitalni fascikulus levo; UNC_L- fascikulus uncinatus levo; UNC_D- fascikulus uncinatus desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; EC_L- levo kapsula eksterna

U tabeli 15. su prikazane statistički značajne povezanosti DTI parametara (FA, SD, RD i DA) u domenu Verbalno pamćenje kod obolelih od AB i BKP. Kod obolelih od AB se registruje pojedinačna statistički značajna negativna korelacija umerenog intenziteta (0,452) u regiji gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa levo.

U grupi obolelih od BKP beleži se veći broj statistički značajnih korelacija domena Verbalno pamćenje sa DTI parametrima koje su po intenzitetu umerenog stepena (0,363-0,470), pri čemu su sve dobijene statistički značajne veze, osim u slučaju FA parametra, negativnog smera. Drugim rečima, u slučaju parametra FA, sniženje ovog parametra na određenim putevima bele mase, praćeno je lošijim postignućem u domenu Verbalno pamćenje. Kada su u pitanju preostali parametri DTI-a (SD, RD, DA) na izdvojenim putevima bele mase, povišenje vrednosti ovih parametara je praćeno sniženjem postignuća u domenu Verbalno pamćenje. Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Verbalno pamćenje u grupi obolelih od BKP na više parametra DTI su: fornix (FA, SD, RF, DA), fascikulus uncinatus obostrano (levo SD, RD i desno RD), kapsula eksterna levo (SD, RD) i donji fronto-okcipitalni fascikulus (FA, RD).

Tabela 16. Statistički značajne korelacije domena Vizuelno pamćenje u ispitivanim grupama (AB i BKP) sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Vizuelno pamćenje										
		AB										BKP
FA	TR	AIC_D	CG_D	CG_L	EC_D	ACR_D						
	r	,506**	,414*	,472**	,449*	,405*						
	p	.004	.023	.008	.013	.026						
SD	TR	AIC_D	AIC_L	EC_L	EC_D	SFO_D	SFO_L	SLF_D	TCC	PCR_L‡	PCR_D‡	UNC_D‡
	r	-,692**	-,490**	-,540**	-,547**	-,615**	-,548**	-,461*	-,363*	-,501**	-,362*	-,379*
	p	.000	.006	.002	.002	.000	.002	.010	.049	.005	.049	.039
RD	TR	AIC_D	ACR_D	CG_D	EC_L	EC_D	SFO_L‡	FXST_L	IFO_D	AIC_L		IFO_D
	r	-,692**	-,368*	-,517**	-,491**	-,554**	-,579**	-.360	-,370*	-,443*		-,369*
	p	.000	.045	.003	.006	.001	.001	.051	.044	.014		.045
DA	TR	AIC_D	AIC_L	EC_L	SFO_D	PCR_L‡						
	r	-,597**	-,499**	-,538**	-,590**	-,378*						
	p	.000	.005	.002	.001	.039						

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; ACR-D- prednji krak korone radijate desno; CG_L- cingulum levo; CG_D- cingulum desno; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SLF_D- gornji longitudinalni fascikulus desno; UNC_D- fascikulus uncinatus desno; IFO_D- donji longitudinalni fascikulus desno; EC_L- leva kapsula eksterna; EC_D- desna kapsula eksterna; PCR_D- zadnja korona radijata desno; FXST_L- levo fornix-strija terminalis

U tabeli 16. su prikazane statistički značajne korelacije domena Vizuelno pamćenje sa DTI parametrima određenih puteva bele mase u obe grupe obolelih. U grupi obolelih od AB se registruje veći broj značajnih korelacija, koje su umerenog do visokog intenziteta (0,360-0,692). Pozitivne korelacije su prisutne između FA DTI parametra i postignuća na domenu Vizuelno pamćenje, što označava da pad postignuća na ovom domenu prati pad vrednosti FA na DTI i obrnuto, dok se kod ostala tri parametra (SD, RD, DA) registruju negativne korelacije.

Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Vizuelno pamćenje na više od jednog parametra DTI su: prednji krak kapsule interne obostrano (desno FA, SD, RD, AD i levo SD, RD, DA), kapsula eksterna obostrano (desno FA, SD, RD i levo SD, RD, DA), gornji frontalno-okcipitalni fascikulus obostrano (levo SD, RD i desno SD, DA), prednja korona radijata desno (SD, DA), cingulum desno (FA, RD) i zadnja korona radijata levo (SD, DA), kao i desno zadnje korone radijate i gornjeg longitudinalnog fascikulusa.

Za razliku od grupe obolelih od AB, u grupi obolelih od BK se registruju pojedinačne DTI korelacije na različitim putevima (tabela 16). U grupi obolelih od BKP se registruju negativne korelacije desno donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa i fascikulusa uncinatusa.

Tabela 17. Statistički značajne korelacije domena Neposredno upamćivanje u ispitivanim grupama (AB i BKP) sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Neposredno upamćivanje						
		AB				BKP		
FA	TR	AIC_D	CG_L					
	r	.395*	.492**					
	p	.031	.006					
SD	TR	AIC_L	AIC_D	TCC	SFO_D		UNC_L‡	UNC_D‡
	r	-.469**	-.501**	-.398*	-.428*		-.407*	-.438*
	p	.009	.005	.029	.018		.026	.016
RD	TR	AIC_L	AIC_D	TCC	CC	SFO_L‡	UNC_L‡	UNC_D‡
	r	-.462*	-.515**	-.404*	-.361*	-.368*	-.432*	-.372*
	p	.010	.004	.027	.050	.046	.017	.043
DA	TR	AIC_L	ALIC_D					
	r	-.424*	-.414*					
	p	.019	.023					

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; UNC_D- fascikulus uncinatus desno; UNC_L- fascikulus uncinatus levo; CG_L- cingulum levo; TCC- telo korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum;

Korelacije domena Neposredno upamćivanje i DTI parametara određenih puteva bele mase kod AB i BKP pacijenata su prikazane u tabeli 17. U grupi obolelih od AB se registruje veći broj statistički značajnih korelacija, koje su po intenzitetu umerene (0,395-0,469). Za sve DTI parametre, izuzev FA, se registruju negativne korelacije, što označava da pad postignuća u domenu Neposredno upamćivanje prati porast određenog DTI parametra. Na određenim putevima bele mase se registruju statistički značajne korelacije sa više DTI parametara: prednji krak kapsule interne obostrano (levo SD, RD, DA i desno FA, SD, RD, DA) i telo korpusa kalozuma (SD, RD). Pojedinačne DTI korelacije se beleže na različitim putevima: obostrano gornji frontalno-okcipitalni fascikulus (levo RD i desno SD) i levi cingulum (FA).

U grupi obolelih od BKP, registruju se negativne statistički značajne korelacije umerenog intenziteta (0,372-0,438) fascikulusa uncinatusa obostrano (SD, RD) sa domenom Neposredno upamćivanje.

Tabela 18. Statistički značajne korelacije domena Odloženo prisećanje u ispitivanim grupama (AB i BKP) sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Odloženo prisećanje									
		AB			BKP						
FA	TR				FX	EC_D	IFO_L				
	r				,441*	,407*	,405*				
	p				.015	.026	.027				
SD	TR	AIC_L	AIC_D	SFO_L	FX	AIC_L‡	UNC_L‡	EC_L‡			
	r	-,370*	-,465**	-,400*	-,388*	-,455*	-,433*	-,470**			
	p	.044	.010	.028	.034	.012	.017	.009			
RD	TR	AIC_D	SFO_L‡		FX	AIC_L‡	UNC_L‡	EC_L‡	EC_D	CGH_L	IFO_L
	r	-,450*	-,395*		-,372*	-,401*	-,427*	-,462*	-,382*	-,425*	-,412*
	p	.012	.031		.043	.028	.019	.010	.037	.019	.024
DA	TR	AIC_D			FX	AIC_L‡					
	r	-,425*			-,369*	-,409*					
	p	.019			.045	.025					

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; UNC_L- fascikulus uncinatus levo; FX- fornix; EC_L- kaspula eksterna levo; EC_D- kaspula eksterna desno; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; IFO_L- levo donji frontalno-okcipitalni fascikulus;

U tabeli 18. su prikazane statistički značajne korelacije DTI parametara određenih puteva i domena Odloženo prisećanje. Kod obolelih od AB prisutne su negativne, statistički značajne korelacije umerenog intenziteta, od kojih se izdajaju dva puta sa više značajnih DTI korelacija sa ovim domenom: prednji krak kapsule interne desno (SD, RD, DA) i gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo (SD, RD).

U grupi obolelih od BKP, na određenom broju puteva registruju se statistički značajne korelacije umerenog intenziteta (0,369-0,455). Povezanost FA sa ovim domenom je pozitivnog predznaka, što označava da pad u domenu Odloženog prisećanja prati pad vrednosti FA na DTI i obrnuto. Suprotno tome, na ostalim DTI parametrima (SD, RD, DA) je uočena negativna korelacija, koja označava povezanost lošijeg postignuća na ovom domenu sa porastom navedenih DTI parametara.

Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Odloženo prisećanje kod obolelih od BKP su: forniks (FA, SD, RD, DA), levo prednji krak kapsule interne (SD, RD, DA), levo fascikulus uncinatus (SD, RD), levo donji fronto-okcipitalni fascikulus (FA, RD), kapsula eksterna obostrano (levo SD, RD i desno FA, RD) i levo parahipokampalna cingularna vlakna (RD).

KORELACIJE DOMENA PAŽNJA I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Tabela 19. Statistički značajne korelacije domena Pažnje kod obolelih od AB i BKP sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Pažnja			
		AB			BKP
FA	TR	ACR_D	AIC_D	EC_D	
	r	,448*	,421*	,453*	
	p	.032	.045	.030	
SD	TR	AIC_L	AIC_D	IFO_L	
	r	-,421*	-,526*	-,396*	
	p	.045	.010	.030	
RD	TR	AIC_D	TCC	IFO_L	UNC_D‡
	r	-,513*	-,465*	-,374*	-,395*
	p	.012	.025	.041	.031
DA	TR	AIC_L	AIC_D		
	r	-,421*	-,456*		
	p	.045	.029		

Kao što se vidi iz tabele 19. kada je u pitanju povezanost skorova na domenu Pažnja i različitih parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase u grupi obolelih od AB, beleži se postojanje jednog broja statistički značajnih korelacija, koje se po intenzitetu kreće u rasponu od umerenih do visokih (0,421 do 0,526), pri čemu su sve dobijene statistički značajne veze, osim u slučaju FA parametra, negativnog smera. Drugim rečima, u slučaju parametra FA, sniženje ovog parametra na određenim putevima bele mase, praćeno je lošijim postignućem u domenu pažnje i obrnuto. Kada su u pitanju preostali parametri DTI-a (SD, RD, DA) na izdvojenim putevima bele mase, povišenje vrednosti ovih parametara je praćeno sniženjem postignuća u domenu Pažnje.

Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Pažnja na više od jednog parametra DTI su: prednji krak kapsule interne desno (FA, SD, RD, DA) i levo (SD, DA). Pojedini parametri DTI-a koji su povezani sa postignućem u domenu pažnja kod obolelih od AB su: desno prednje korona radijata (FA), desna kapsula eksterna (FA) i telo korpusa kalozuma (RD).

U grupi obolelih od BKP-a, beleži se postojanje manjeg broja statistički značajnijih korelacija, koje se po intenzitetu klasifikuju kao umerene i kreću se u rasponu od 0,374 do 0,396, pri čemu su sve dobijene statistički značajne veze negativnog smera, što upućuje na to da su više vrednosti DTI parametara na dobijenim korelacijama praćene lošijim postignućem u domenu Pažnja. Kod obolelih od BKP-a, donji fronto-okcipitalni fascikulus levo se pokazao povezanim sa postignućem u domenu Pažnja na više od jednog DTI parametra (SD, RD).

KORELACIJE DOMENA GOVOR I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Tabela 20. Statistički značajne korelacije domena Govor u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG) sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Govor						
		AB	BKP					
FA	TR		IFO_L					
	r		,394*					
	p		.031					
SD	TR		IFO_L	CC	SFO_L	PCR_L‡		
	r		-,565**	-,416*	-,402*	-,397*		
	p		.001	.022	.028	.030		
RD	TR	FXST_L	IFO_L	CC	SFO_L	H_L	ACR_L	UNC_L‡
	r	-,398*	-,510**	-,387*	-,370*	-,449*	-,384*	-,377*
	p	.030	.004	.035	.044	.013	.036	.040
DA	TR		SCC					
	r		-,416*					
	p		.022					

r– Pirsonov koeficijent korelacije/Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; SCC- splenijum korpusa kalozuma; CC- korpus kalozum; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; FXST_L- fornix-strija terminalis levo; CGH_L- parahipokampalna cingularna vlakna levo; ACR_L- prednja korona radijata levo; UNC_L- fascikulus uncinatus levo; PCR_L-levo zadnja korona radijata

Kao što se vidi iz tabele 20. kada je u pitanju povezanost skorova u domenu Govor i različitih parametrima DTI (FA, MD, RD, DA) na određenim putevima bele mase u grupi obolelih od AB, beleži

se postojanje pojedinačne statistički značajne negativne korelacije u regiji fornix-strija terminalis levo, umerenog intenziteta (0,398). Porast parametra RD ovoga puta bele mase prati pad postignuća u domenu govor.

Kod obolelih od BKP beleži se veći broj značajnih korelacija domena Govor sa DTI parametrima (tabela 20). Korelacije se kreću u rangu umerenih do visokih po intenzitetu (0,384-0,565) i za parametar FA su pozitivnog predznaka, dok su za ostale DTI parametre negativnog predznaka (SD, RD i DA). Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Govor u grupi obolelih od BKP na više parametra DTI su: donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo (FA, SD, RD), korpus kalozum (SD, RD) i splenijum korpusa kalozuma (DA), gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo (SD, RD), kao i korelacije domena sa govor sa pojedinačnim DTI parametrima različitih puteva, levostrano lokalizovano: parahipokampalna cingularna vlakna (RD), prednja korona radijata (RD), zadnja korona radijata (SD) i fascikulus uncinatus (RD).

KORELACIJE DOMENA EGZEKUTIVNIH FUNKCIJA I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Tabela 21. Statistički značajne korelacije domena Egzekutivne funkcije kod obolelih od AB sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Egzekutivne funkcije			
		AB			
FA	TR				
	r				
	p				
SD	TR	AIC_L	AIC_D	SFO_L	SFO_D
	r	-,394*	-,474**	-,392*	-,483**
	p	.031	.008	.032	.007
RD	TR	AIC_L	AIC_D	SFO_L‡	
	r	-,391*	-,477**	-,434*	
	p	.033	.008	.017	
DA	TR	AIC_D	SFO_D		
	r	-,406*	-,451*		
	p	.026	.012		

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo;

Korelacije domena Egzekutivne funkcije i DTI parametara na određenim putevima bele mase prikazane su u tabeli 21. Registrovane su u grupi obolelih od AB statistički značajne negativne korelacija umerenog intenziteta (0,392-0,483). Putevi bele mase koji se ističu kao značajni na više DTI parametara su: prednji krak kapsule interne obostrano (levo SD, RD i desno SD, RD, DA) i gornji frontalno-okcipitalni fascikulus obostrano (desno SD, DA i levo SD, RD).

Tabela 22. Statistički značajne korelacije domena Mišljenje u kod obolelih od BKP sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Mišljenje			
		BKP			
FA	TR	IFO_L			
	r	,435*			
	p	.018			
SD	TR	UNC_L‡	UNC_D‡	IFO_L	
	r	-,566**	-,385*	-,397*	
	p	.001	.039	.033	
RD	TR	UNC_L‡	UNC_D‡	IFO_L	SFO_L
	r	-,513**	-,454*	-,464*	-,394*
	p	.004	.013	.011	.034
DA	TR	UNC_L‡			
	r	-,461*			
	p	.012			

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; SFO_L- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; UNC_D- fascikulus uncinatus desno; UNC_L- fascikulus uncinatus levo;

U tabeli 22. su prikazane statistički značajne korelacije u domenu Mišljenje sa DTI parametrima određenih puteva bele mase, koji su se izdvojili isključivo u grupi obolelih od BKP. Korelacije su umerene do visoke po intenzitetu (0,385-0,566) i za većinu DTI parametara su negativne (SD, RD, DA), dok su za FA DTI parametar negativnog predznaka, što označava da pad postignuća na domenu Mišljenje prati pad vrednosti FA parametra, a porast ostalih DTI parametara.

Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu MIšljenje na više od jednog parametra DTI su: fascikulus uncinatus obostrano (levo SD, RD, DA i desno SD, RD) i donji fronto-okcipitalni fascikulus levo (FA, SD, RD).

Tabela 23. Statistički značajne korelacije domena Radna memorija u ispitivanim grupama (AB i BKP) sa parametrima DTI (SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Domen Radna memorija			
		AB			BKP
SD	TR	AIC_L	AIC_D	SFO_D	IFO_L
	r	-,451*	-,442*	-,502**	-,442*
	p	.014	.016	.006	.015
RD	TR	AIC_L	AIC_D	H_L	IFO_L
	r	-,435*	-,457*	,454*	-,374*
	p	.018	.013	.013	.042
DA	TR	AIC_L	AIC_D	SFO_D	EC_L‡
	r	-,411*	-,375*	-,478**	-,459*
	p	.027	.045	.009	.011

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; CGH_L- parahipokampalna cingularna vlakna levo; AIC_L- prednji krak kapsule interne levo; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; IFO_L- donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo; EC_L- levo kapsula eksterna;

U tabeli 23. su prikazane statistički značajne povezanosti DTI parametara (SD, RD i DA) u domenu Radna memorija. Kod obolelih od AB se registruju značajne korelacije, koje se po intenzitetu kreću od umerenih do visokih (0,375 do 0,502), pri čemu su sve značajne povezanosti negativnog smera, što govori da povišenje parametara DTI-a povezano sa lošijim postignućem u domenu Radna memorija.

Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Radna memorija na tri od četiri DTI parametra su: prednji krak kapsule interne obostrano (SD, RD, DA) i desno gornji frontalno-okcipitalni fascikulus (SD, DA).

U grupi obolelih od BKP-a, statistički značajne korelacije domena Radna memorija i DTI parametara su u grupi umerenih korelacija (0,374 do 0,459), negativnog predznaka. Donji frontalno-okcipitalni fascikulus levo se izdvojio kao put bele mase koji statistički značajno korelira sa postignućem Radna memorija kod obolelih kod BKP-a na dva od četiri DTI parametra (SD, RD).

KORELACIJE DOMENA VIZUOSPACIJALNE I VIZUOKONSTRUKCIONE SPOSOBNOSTI I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Tabela 24. Statistički značajne korelacije domena Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti u ispitivanim grupama (AB i BKP) sa parametrima DTI (FA, MD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za parametrijske podatke korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za neparametrijske podatke korišćen Spirmanov koeficijent korelacije (označen ‡)

		Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti			
		AB		BKP	
FA	TR			FXST_L	
	r			.375*	
	p			.041	
SD	TR	AIC_D	TCC	SFO_D	
	r	-.408*	-.379*	-.407*	
	p	.028	.043	.028	
RD	TR	AIC_D	FXST_L		
	r	-.369*	-.407*		
	p	.049	.029		
DA	TR	AIC_D	SFO_D		
	r	-.406*	-.417*		
	p	.029	.024		

r– Pirsonov koeficijent korelacije/ Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; AIC_D- prednji krak kapsule interne desno; SFO_D- gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno; FXST_L-forniks-strija terminalis levo; TCC- telo korpusa kalozuma

U tabeli 24. su prikazane statistički značajne korelacije domena Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti sa DTI parametrima određenih puteva bele mase, koje su registrovane u obe grupe obolelih. Kod pacijenata sa AB, registruju se negativne statistički značajne korelacije umerene prema intenzitetu (0,379-0,417). Pad postignuća na ovom domenu prati porast DTI parametara (SD, RD, DA).

Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa postignućem u domenu Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti na više DTI parametra su desnostrano lokalizovane: prednji krak kapsule interne (SD, RD, DA) i gornji fronto-okcipitalni fascikulus (RD, DA). Registruju se i pojedinačne DTI korelacije različitih puteva u regiji forniks-strija terminalis levo (RD) i telo korpusa kalozuma (SD) u ovoj grupi ispitanika.

KORELACIJE TESTOVA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Tabela 25. Statistički značajne korelacije testova za procenu depresivnosti (BDI II i HAM-D) kod obolelih od BKP sa parametrima DTI (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase (TR). Za neparametrijske podatke korišćen je Spirmanov koeficijent korelacije

		BDI II			HAM-D			
		BKP			BKP			
FA	L	IFO_L	FXST_L	AIC_D	IFO_L	IFO_D	FXST_L	
		r	-,398*	-,497**	-,416*	-,421*	-,454*	-,628**
	p	.030	.005	.022	.021	.012	.000	
SD	L	IFO_L			IFO_L	IFO_D		
	r	,364*			,570**	,375*		
	p	.048			.001	.041		
RD	L	IFO_L	FXST_L		IFO_L	IFO_D	FXST_L	CGH_L
	r	,426*	,428*		,553**	,486**	,549**	,470**
	p	.019	.018		.002	.006	.002	.009
DA	L	SLF_L						
	r	-,410*						
	p	.024						

r–Spirmanov koeficijent korelacije; p<0,05- statistički značajni nivo korelacije; AIC_D- desni krak kapsule interne; CGH_L- levo parahipokampalna cingularna vlakna; FXST_L- levi fornix-strija terminalis; IFO_L- levi donji frontookcipitalni fascikulus; IFO_D- desni donji frontookcipitalni fascikulus; SLF_L- levo gornji longitudinalni fascikulus; BDI II- Bekov inventar depresivnosti; HAM-D- Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

U tabeli 25. su prikazane statistički značajne korelacije parametara DTI određenih puteva bele mase i testova za procenu depresivnosti, BDI II i HAM-D, koje su registrovane isključivo u grupi obolelih od BKP.

Kod obolelih od BKP se registruju značajne korelacije DTI parametara sa BDI II testom, koje su umerenog intenziteta (0,364 do 0,497). Korelacije FA parametra sa BDI II testom su negativnog predznaka, što označava da je veći stepen depresivnosti praćen padom vrednosti FA. Kod ostalih DTI parametara su korelacije sa BDI II testom pozitivne, što označava da je veći stepen depresivnosti povezan sa povišenim vrednostima DTI parametara (SD, RD, DA). Izuzetno se ponaša jedna korelacija, parametra DA sa BDI II u regiji gornjeg longitudinalnog fasikulusa levo, koja je negativnog predznaka i ukazuje da se veći stepen depresivnosti meren BDI II testom povezuje sa padom DA parametra. Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa depresivnošću merenom BDI II testom na više DTI parametra su dominantno levostrano lateralizovani i to u sledećim regijama: donji frontalno-

okcipitalni fascikulus (FA, SD, RD) i forniks-strija terminalis (FA, RD). Pojedinačne korelacije BDI II testa i DTI parametara kod BKP pacijenata su registrovane levo u regiji gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa (DA) i prednjeg kraka kapsule interne desno (FA).

Statistički značajne korelacije depresivnosti merene HAM-D testom i DTI parametara određenih puteva bele mase u grupi obolelih od BKP se po intenzitetu kreću od umerenih do visokih (0,375-0,628) i pozitivnog su predznaka kod SD i RD parametara, a negativnog kod FA parametra. Drugim rečima, povećanje depresivnosti mereno HAM-D testom je povezano sa padom vrednosti FA i povećanjem vrednosti SD i RD parametara. Putevi bele mase koji su pokazali povezanost sa depresivnošću merenom HAM-D testom na više DTI parametra su: obostrano donji frontalno-okcipitalni fascikulus (FA, SD, RD) i levo forniks-strija terminalis (FA, RD).

DISKUSIJA

U ovom istraživanju je uključeno 60 pacijenata podeljenih u dve grupe obolelih od AB i BKP, koje su formirane iz grupe pacijenata ambulantno ispitivanih i lečenih u Kabinetu za poremećaje pamćenja na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine. Da bi se postavila dijagnoza, kod pacijenata su pre uključivanja u istraživanje sprovedene dijagnostičke metode, među kojima najznačajnije mesto imaju neuropsihološko testiranje i neuroimidžing mozga (kompjuterizovana tomografija ili MR mozga). Dijagnoze su postavljene prema aktuelnim dijagnostičkim kriterijumima za BKP (60) i za AB (32), na osnovu kojih su pacijenti ispunjavali kriterijum za dijagnozu nivoa klinički verovatne BKP, odnosno klinički verovatne AB. Tokom istraživanja nam nisu bila dostupna dopunska ispitivanja, koja bi povećala nivo verovatnoće kliničke dijagnoze, kao što su detekcija biomarkera iz likvora ili PET mozga sa specifičnim ligandima za detekciju A β ili tau proteina.

Svi pacijenti oboleli od AB su imali tipičnu, amnestičku prezentaciju bolesti (32). Dosadašnja istraživanja vezana za konverziju BKP-a u AB su ukazala na činjenicu da multidomen BKP značajno češće progredira u AB, u odnosu na izolovani amnestički poremećaj, kao i da se multidomen BKP češće dijagnostikuje u odnosu na izolovani amnestički BKP (164; 165). Vodeći se ovim nalazima u literaturi, a u nedostatku drugih preciznijih metoda, našu BKP grupu su činile osobe sa vodećim amnestičim poremećajem uz potvrđenu zahvaćenost i drugih kognitivnih domena- amnestički multidomen BKP (59).

KARAKTERISTIKE UZORKA: SOCIODEMOGRAFSKI POKAZATELJI I FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AB

Ispitivani uzorak ovog istraživanja su činile osobe starije od 60 godina, gde je najstariji ispitanik imao 85. godina, dok je prosečno gledano većina ispitanika bila na početku osme decenije života, između 70.-73. godine. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama u odnosu na starost ispitanika. Većina ispitanika je bila ženskog pola, 73,3% u svakoj grupi, što je u skladu sa podacima o predominaciji ženskog pola u prevalenci AB i BKP (4; 6). Naši ispitanici su u većini slučajeva visoko obrazovana populacija sa prosečnim brojem godina obrazovanja od oko 14 godina i ispitivane grupe se nisu međusobno razlikovale u odnosu na obrazovanje. S obzirom da se niži stepen obrazovanja smatra doprinosećim faktorom rizika za razvoj AB, a da su naše ispitivane grupe obolelih bile visoko obrazovane, ukazuje na činjenicu da su uticaji raznih sredinskih faktora, pa i obrazovanja, na nastanak

bolesti složeni, te se time otvara niz pitanja o toku AB ili BKP kod manje ili više obrazovanih pacijenata u budućnosti.

U daljem toku istraživanja, analizirano je prisustvo komorbiditeta koji su ujedno i faktori rizika za razvoj AB u ispitivanom uzorku. Arterijsku hipertenziju je imalo oko 77% pacijenata u obe grupe obolelih, što je nešto više u odnosu na neke literaturne navode, gde se učestalost hipertenzije kod obolelih od AB kreće između 60-65% pacijenata (166; 167). U određenom broju opservacionih studija, nekontrolisana hipertenzija u srednjem životnom dobu se povezuje sa povećanim rizikom za razvoj AB, dok se u drugim istraživanjima kod starijih preko 75 godina hipertenzija povezuje sa nastankom demencije (15).

Ishemijska bolest srca je zastupljena kod obolelih od AB u 13,3% slučajeva, kod obolelih od BKP prisutna je kod jednog pacijenta (3,3%), a u KG nije registrovan ovaj faktor rizika. Pretpostavljena povezanost ove dve bolesti je na nivou etiologije u vidu ateroskleroze koja igra značajnu ulogu u nastanku ishemijske bolesti srca, ali i AB (168). Učestalost ishemijske bolesti srca kod obolelih od AB je različita, a zavisi od dizajna istraživanja i populacije koja se ispituje. Tako je u ranije navedenoj studiji Warchol-Celinska i saradnika učestalost udružene arterijske hipertenzije i koronarne bolesti srca u grupi od 701 pacijenta obolelog od AB registrovana kod 36% pacijenata, a 9,8% dementnih osoba je pored arterijske hipertenzije imalo i infarkt miokarda (166), dok je u studiji Rasmussen i saradnika iz 2019. godine na uzorku od 654 AB pacijenta prisutna u 4,1% slučajeva (169).

Insulinozavisni tip šećerne bolesti je imao jedan pacijent u grupi obolelih od AB (3,3%) i dva pacijenta u BKP (6,7%), dok je učestalost insulinski-nezavisnog oblika šećerne bolesti u sve tri grupe ispitanika bio nešto viši, između 16-20%. Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih grupa u odnosu na oba tipa šećerne bolesti. Učestalost oba tipa DM kod obolelih od AB u ranije navedenom istraživanju iz 2015. godine je oko 12%, i kao i kod nas, nisu registrovane značajne razlike u odnosu na nedementnu populaciju (166). Dobijene veće frekvencije DM tip 2 u odnosu na DM tip 1 u ispitivanim grupama su očekivane na osnovu dosadašnjih istraživanja, s obzirom da je DM tip 2 bolest populacije koja stari i 90% obolelih od svih obolelih od DM su pacijenti sa DM tip 2 (170). Sa druge strane, utvrđeno je da pacijenti sa DM tip 2 imaju 1,5-2,5 veću šansu za obolevanjem od demencije (171) i da jedan od 10-15 pacijenata sa DM tip 2 boluje i od demencije (172). Iako je kod obolelih od DM veća šansa za obolevanjem od vaskularne demencije nego demencije Alchajmerovog tipa (173), velika populaciona studija Ma i saradnika iz 2015. godine je utvrdila da su najveći faktori rizika za demenciju kod osoba istovremeno obolelih od BKP-a i DM tip 2 starost preko 75 godina i dužina trajanja DM tipa 2, sa podjednakom zastupljenošću oba tipa demencije među osobama kod kojih je

došlo do konverzije BKP u demenciju (174). U istom istraživanju je takođe utvrđeno da se rizik za konverziju u demenciju smanjuje sa primenom oralnih hipoglikemijskih lekova i statina u prevenciji i lečenju HLP.

U našem uzorku, HLP je podjednako prisustna kod obolelih od AB i kod zdravih ispitanika (33,3%), dok je kod obolelih od BKP statistički značajno veća i iznosi 66,7% obolelih. U literaturi su rezultati na temu povezanosti HLP i nastanka demencije nedovoljno jasni, pa tako postoje nalazi da je kod osoba srednjeg doba sa povišenim masnoćama povećan rizik za nastanak AB, dok ova povezanost ne postoji kod osoba starijeg životnog doba. Ipak, od ranije je poznata uloga holesterola u „čišćenju“ A β , a u skorijim neuroimidžing studijama je potvrđena povezanost HLP sa višim nivoom A β u mozgu (175). Takođe, utvrđeno je da je fenotip apo ϵ 4, kao značajni genetski faktor rizika za razvoj AB, povezan sa prisustvom HLP tip III (176). U istraživanju Zambona i saradnika iz 2010. godine utvrđena je viša incidenca BKP-a kod osoba sa dijagnozom familijarne hiperholesterolemije u odnosu na osobe bez kognitivnih smetnji (177). U našem istraživanju je registrovana veća zastupljenost HLP kod BKP-a u odnosu na obe ispitivane grupe i ovaj nalaz bi mogao da ukaže na potencijal ka progresiji u AB, s obzirom da je u istraživanju Anstey-a i saradnika iz 2008. godine istaknuta HLP kao faktor rizika za progresiju bolesti (178). Takođe, kao značajan rezultat prethodno navedenog istraživanja jeste i da su mere prevencije vaskularnih faktora rizika, pa i HLP, efikasne samo ako se primene pre nastanka samog BKP-a.

U našem istraživanju, gojaznih je bilo dve osobe obolele od AB (6,7%), četiri od BKP (13,3%) i pet od KG, što je poredivih vrednosti u odnosu na longitudinalno istraživanje sprovedeno od strane norveških istraživača, gde je zastupljenost gojaznosti kod 654 AB pacijenata bila 14,7%, a kojim je zaključeno da je gojaznost značajan faktor rizika i za AB i za frontotemporalnu demenciju (169). Slično ovoj studiji, u većini opservacionih studija je registrovana povezanost gojaznosti u srednjem životnom dobu sa povećanim rizikom od razvoja AB, dok u kasnom životnom dobu pothranjenost povećava rizik. U odnosu na gojaznost, slične učestalosti kod obolelih se registruju kada je u pitanju fizička neaktivnost, koja je prisutna kod 20% AB i kod 10% BKP. Sve studije na temu prevencije AB ukazuju da fizička aktivnost ima potencijal u prevenciji razvoja AB, kao i u smanjenju i prevenciji svih do sada navedenih faktora rizika za razvoj AB (168).

U našoj populaciji je bilo 6,7% pušača u grupi obolelih od AB i podjednak procenat pušača u grupi BKP i u KG grupi (10%). U studiji Rasmussen i saradnika iz 2019. godine, a na većem uzorku bolesnika sa AB (654) registrovano je 39,4% pušača i ovom longitudinalnom studijom je sugerisano da je pušenje cigareta faktor rizika za razvoj AB, ali ne i za razvoj frontotemporalne demencije (169).

Slične rezultate su prijavili Saito i saradnici 2017. godine sa učestalošću pušenja cigareta od 29,17% u ispitivanom uzroku obolelih od AB (179). Iako do danas tačan mehanizam uticaja cigareta na razvoj AB nije utvrđen, rezultati nekih istraživanja jasno povezuju pušenje cigareta sa nastankom aterosklerze, a time i oštećenjem malih krvnih sudova, kao i da neurotoksini iz cigareta pospešuju oštećenje neurona, čime se delimično može objasniti povezanost ovog faktora rizika sa razvojem AB (168).

Što se tiče konzumiranja alkoholnih pića, u grupi obolelih od AB bilo je dva pacijenta sa podatkom o ranijoj upotrebi alkohola u ličnoj anamnezi, dok u druge dve grupe nije bilo prethodno konzumenata alkohola. Roterdamska studija iz 2002. godine je došla do zaključka da blaga do umerena konzumacija alkohola dovodi do prevencije demencije kod osoba starijih od 55 godina, kao što je situacija i kod umerene konzumacije alkohola u prevenciji koronarne bolesti srca i moždanog udara (180). Takođe, u studiji Luchingera i saradnika iz 2004. godine su je utvrđeno da konzumacija do tri čaše vina dnevno smanjuje rizika za razvoja AB kod osoba koje nisu nosioci apoε4 genotipa (181). Razlog za ovakve nalaze leži u povoljnom uticaju malih količina alkohola na povećanje nivoa HDL holesterola, smanjenje adhezivnosti trombocita i poboljšavanja endotelijalne funkcije (182). Ipak, ne treba zanemariti sve dobro poznate negativne aspekte dugogodišnjeg konzumiranja alkohola, te preporuke prilagoditi svakom pojedincu, nakon sagledavanja celokupne slike pacijenta i njegove bolesti.

U našem istraživanju nije bilo razlike u učestalosti lečene hipotireoze između ispitivanih grupa. Učestalost se kreće od 3,3% kod AB i do 16,7% kod BKP, čime se naglašava značaj adekvatnog lečenja hipotireoze kod obolelih od BKP, u cilju smanjenja mogućnosti progresije bolesti u AB. Tireoidni hormoni su značajni za adekvatno funkcionisanje mozga i tireoidna disfunkcija (hiper- ili hipofunkcija) dovodi do potencijalno reverzibilnih kognitivnih oštećenja, mada se poslednjih godina ističe i značaj direktnog uticaja hormona na ireverzibilno kognitivno oštećenje (168). Meta-analizom iz 2015. godine na populaciji dijagnostikovanih pacijenata sa subkliničkom hipotireozom ukazano je na značaj održavanja TSH u referentnom opsegu u cilju prevencije razvoja kognitivnog oštećenja (183). Dodatno, u istraživanju Tana i saradnika iz 2008. godine uočeno je da je uticaj tireoidne disfunkcije na razvoj demencije AB tipa značajan kod žena, dok kod muškaraca nije potvrđen (184). Sve navedeno ukazuje da poremećaj u radu štitaste žlezde *per se* dovodi ili komplikuje kognitivno funkcionisanje, te sa kliničkog aspekta ne sme biti zanemaren ni kod pacijenata obolelih od AB ili BKP.

Podatak o povredi glave u ličnoj anamnezi je imalo 10% obolelih od AB i 3,3% obolelih od BKP. Veliki broj istraživanja iz oblasti demencija je posvećen uticaju povreda glave na razvoj kognitivnog

deficita (3). Na osnovu kliničke slike i Glasgow coma skale, povrede glave se dele na blage, umerene i teške, gde se postojanje umerenih i teških povreda kod muškaraca povezuje sa razvojem demencija i drugih formi neurodegenerativnih bolesti (15).

U našem ispitivanju je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između tri grupe u postojanju ranije depresije u ličnoj anamnezi. Značajno viši procenat ranije depresije je registrovan kod obolelih od BKP (33,3%) u odnosu na AB (16,7%) i zdravu grupu ispitanika (6,7%). Ovi nalazi su u saglasnosti i mogu se analizirati u odnosu na procene učestalosti depresije kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjem, koja se kreće između 15-50%, dok se kod zdravih starih osoba javlja između 1-10% slučajeva (1; 185; 186; 187). Povišena učestalost depresije u ličnoj anamnezi kod pacijenata u našem ispitivanju ide u prilog gledištu da je depresija više pretklinička faza bolesti, pre nego faktor rizika za razvoj AB. Dalje, meta-analiza Mourao i saradnika iz 2016. godine ukazuje da je stepen progresije BKP u AB veći u slučaju komorbiditeta sa depresijom (185), čime se još više naglašava uloga depresivnosti i njeno lečenje u cilju usporavanja progresije BKP u AB.

Upitnikom je procenjivano i postojanje herediteta za demenciju kod ispitivanih grupa, na osnovu kojeg je utvrđena statistički značajno češća pozitivna porodična anamneza u pravcu demencija kod obolelih od AB (40%) i BKP (33,3%) u odnosu na kontrolnu grupu. Još je 1997. godine u okviru velike norveške blizanačke studije ustanovljeno da je nasleđe glavni uzročni faktor za nastajanje AB starijeg doba (engl. Late onset Alzheimer`s disease, LOAD), dok sredinski činioci imaju veću ulogu u nastanku vaskularne demencije (188). Rizik za oboljevanje od AB kod srodnika prvog kolena osobe obolele od LOAD je duplo veći nego u opštoj populaciji (189), sa čime je i naša studija u saglasnosti vezano za statistički značajno češće prisutnu pozitivnu porodičnu anamnezu u pravcu herediteta za AB.

I DEO ISTRAŽIVANJA: NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE ISPITANIKA

ISPITIVANJE GLOBALNOG KOGNITIVNOG STATUSA

Za procenu kognitivne disfunkcije u ispitivanom uzorku prvo je primenjena kombinovana skala ACE-R, na osnovu koje se može videti da se sve tri grupe značajno razlikuju kako u ukupnom skor, kao meri ukupnog kognitivnog oštećenja, tako i pojedinačnim skorovima, koji reprezentuju

pojedinačne kognitivne domene. ACE-R upitnik je dizajniran 2006. godine od strane Mioshi-a i saradnika u kom su prosečne vrednosti ukupnog skora u sve tri ispitivane grupe, AB, BKP i KG, bile komparabilne našim rezultatima (139). Ispitanici su bili engleskog govornog podneblja, prosečno mlađi od naših ispitanika za oko 5-6 godina, ali sa prosečno dve godine edukacije manje nego kod naših ispitanika, čime se objašnjava ujednačeno postignuće na ovom testu. Kod obolelih od AB, vrednost ukupnog skora se kretao od 33 do 90, gde je najveći broj ispitanika imao između 58 i 73 boda, što je u skladu sa najnižim graničnim skorom od 75, koji se u literaturi preporučuje za postavljanje dijagnoze demencije (190). Grupa obolelih od BKP je na ukupnom ACE-R skoru imala prosečno oko 85, što predstavlja vrednost koja se nalazi na sredini utvrđenog opsega verovatnoće za progresiju u demenciju (82-88), gde gornja vrednost od 88 ima verovatnoću progresije u demenciju od 8,43%, a donja vrednost od 82 ima verovatnoću 100% za progresiju ka demenciji (139). Postignuće grupe zdravih se u većini slučajeva kretalo od 88 do 96 na ACE-R ukupnom skoru sa prosečnom vrednošću od 91,76, pri čemu se cela grupa prosečno gledano nalazi iznad opsega moguće progresije u demenciju.

Na planu pojedinačnih kognitivnih domena, procenjenih ACE-R supskorovima, grupu obolelih od AB karakteriše pad u svim ispitivanim domenima u odnosu na KG. Kod BKP pacijenata registruje se pad u domenima pamćenje, pažnja i fluentnost, a koja se može tumačiti u sklopu oštećenja egzekutivnih funkcija u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, dok su govorno-jezičke i vizuospacijalne funkcije neoštećene u ovoj ispitivanoj grupi, na osnovu ACE-R testa. Ovim kombinovanim testom je u našem istraživanju potvrđena dijagnoza verovatne AB sa ispadom u svih pet ispitivanih domena i dijagnoza amnestičkog multidomen BKP-a sa ispadom na planu tri od ispitivanih pet domena.

ISPITIVANJE KOGNITIVNIH FUNKCIJA PO KOGNITIVNIM DOMENIMA

U daljem toku istraživanja su analizirane kognitivne funkcije ispitanika u odnosu na formirane kognitivne domene. S obzirom na prirodu mnestičkog oštećenja kod obolelih od AB i BKP, čiji osnov predstavlja oštećenje epizodičkog pamćenja, formirani su kognitivni domeni korišćenjem dva neuropsihološka testa: testa za ispitivanje verbalnog pamćenja- RAVLT-a i testa za ispitivanje vizuelnog pamćenja- ROCF test. Oba testa ispituju nekoliko aspekata pamćenja, ali zajednička karakteristika im je validnost u proceni neposrednog i odloženog prisećanja, na osnovu čega je moguće odrediti sposobnost zadržavanja informacija tokom perioda odlaganja. Koristeći ova dva senzitivna testa za procenu epizodičkog pamćenja, na dva načina smo grupisali određene skorove

oba testa. U okviru prvog načina formirali smo dva domena pamćenja u odnosu na upamćeni sadržaj: domen Verbalno pamćenje i domen Vizuelno pamćenje. Za domen Verbalno pamćenje korišćeni su određeni supskorovi RAVLT testa, koji se odnose na neposredno upamćivanje i učenje (RAVLT A1-A5), neposredno prisećanje (RAVLT A6) i odoženo prisećanje (A7). Za domen Vizeulno pamćenje koristili smo skorove ROCF testa: neposredno upamćivanje ROCF testa (3 minuta) i odloženo prisećanje ROCF testa (45 minuta). U okviru drugog načina grupisanja skorova oba testa, formirali smo domene na osnovu vremena koje je proteklo od prezentacije sadržaja ispitanicima: domen Neposredno upamćivanje i domen Odloženo prisećanje. Domen Neposredno upamćivanje u sebi sadrži skor neposrednog upamćivanja i učenja prve liste reči na RAVLT-u (RAVLT A1-A5), skor neposrednog upamćivanja druge liste reči na RAVLT-u (RAVLT B1) i skor neposrednog upamćivanja ROCF testa (3 minuta). Domen Odloženog prisećanja je sačinjavao skor odloženog prisećanja na RAVLT-u (RAVLT A7) i skor odloženog prisećanja na ROCF testu (45 minuta). Dva odvojena grupisanja skorova iz istih testova su napravljena u odnosu na redosled oštećenja određenih segmenata pamćenja, s obzirom da se u dosadašnjoj literaturi najčešće nalazi podatak da je verbalno epizodičko pamćenje prvo u nizu oštećeno u prekliničkim fazama AB, potom prema nekim autorima sledi manje ispitivano oštećenje vizuelnog, pa i semantičkog pamćenja uz manja oštećenja i drugih kognitivnih domena, dok u stadijumu blage do umerene AB svi kognitivni domeni bivaju značajno oštećeni (35; 36). Takođe, domeni su različito grupisani i sa ciljem da se prikaže poremećaj pamćenja u AB patologiji, gde se prvo javlja ispad epizodičnog pamćenja sa oštećenjem na planu kako neposrednog upamćivanja i odloženog prisećanja, tako i rekognicije (40).

U našem istraživanju su sva četiri domena pamćenja pokazala statistički značajne razlike između sve tri ispitivane grupe. Na ovaj način je utvrđeno postojanje lošijeg verbalnog i vizuelnog pamćenja, kao i neposrednog upamćivanja i odloženog prisećanja na celom ispitivanom uzorku, kao i kod obolelih od AB u odnosu na obe ispitivane grupe, čime su potvrđeni dosadašnji nalazi raznih istraživača iz ove oblasti (1; 35; 36; 40). Međutim, *post hoc* testom između BKP-a i KG za domen Verbalno pamćenje nije utvrđena značajna razlika, što je neočekivani nalaz u odnosu na literaturu u ovoj oblasti koja govori da je ispad na planu verbalnog pamćenja jedan od prvih u nizu kod prekliničke faze AB i amnestičkih formi BKP-a (40; 191). S obzirom da se domen Verbalno pamćenje sastoji samo od RAVLT skorova, analizirani su rezultati RAVLT-a (Prilozi 1). Na skorovima RAVLT-a između sve tri grupe ispitanika utvrđene su statističke značajnosti razlika, ali *post hoc* test između obolelih od BKP i kontrolne grupe nije utvrdio značajnost razlike između dve grupe, iako se na svakom pojedinačnom skoru registruje pad u odnosu na zdrave ispitanike. Činjenica koja dopunski otežava tumačenje

RAVLT-a je nepostojanje standardizovanih normi za našu populaciju, na osnovu koje bismo preciznije mogli odrediti da li postoji pad za 1,5 standardnu devijaciju kod obolelih od BKP za određeni uzrast i godine edukacije. U odnosu na obolele od AB i KG, u grupi obolelih od BKP je prosečna starost najniža i iznosi 69,6 godina i prosečan broj godina edukacije je najviši i iznosi 14,2 godine, pa iako ne postoje statistički značajne razlike između grupa u odnosu na godine života i edukacije u našem ispitivanju, ove karakteristike bi udruženo mogle imati uticaja na bolje postignuće na RAVLT-u kod BKP pacijenata u ovom istraživanju i time dovesti do ovakvog nalaza na ispitivanju značajnosti razika. Takođe, naš ceo uzorak je prosečno visoko obrazovan, te je potrebno dopunsko ispitivanje kognitivnog oštećenja kod fakultetski obrazovanih osoba, s obzirom da je efekat kognitivne rezerve kod ovih ispitanika veći i potencijalno može da odvede do izmenjenog obrasca kognitivnog oštećenja u odnosu na većinu literaturnih navoda, a koja se najčešće odnose na populaciju između 4-12 godina formalne edukacije (39; 192; 193). Ne treba zanemariti ni ograničenje ovog istraživanja u vidu relativno malog uzorka, koji može *per se* da bude razlog određenih statističkih rezultata u ispitivanoj populaciji. Ispitivanje koje je sprovedeno na našoj teritoriji, u doktorskoj disertaciji Salak-Đokić iz 2018. godine, ispitanici su pacijenti oboleli od BKP i AB lečeni u Centru za demencije u Beogradu, gde je na većem uzorku od 444 ispitanika (132 BKP, 183 AB i 129 zdravih ispitanika) utvrđeno lošije postignuće na skorovima RAVLT-a obolelih od BKP-a u odnosu na KG, kao i u odnosu na našu BKP grupu (191). Njihova BKP grupa je bila prosečno manje edukovana od naše populacije za oko 1,5 godinu, što bi moglo donekle da objasni razliku u RAVLT skorovima između BKP grupe u navedenom istraživanju i naše BKP grupe. Dodatno, njihova grupa zdravih ispitanika je posmatrajući prosečne vrednosti godina edukacije i vrednosti RAVLT skorova, imala komparabilne godine edukacije našima, kao i prosečne vrednosti svih skorova na RAVLT-u našima, te se na ovaj način potvrđuje ujednačena kontrolna grupa na istoj teritoriji (191).

Sa druge strane, uočava se značajnost razlike između sve tri grupe i na svim *post hoc* testovima za domen Vizuelno pamćenje. Ovaj modalitet pamćenja je značajno manje ispitivan u odnosu na verbalno u najranijoj fazi kognitivnog oštećenja kod BKP-a i AB i tek u poslednjoj deceniji je prihvaćena značajna uloga oštećenja vizuelnog pamćenja u pretkliničkim fazama bolesti (37; 38; 39). Tako je u istraživanju Allardi-ja i saradnika iz 2006. godine analiziran uzorak ispitanika obolelih od BKP-a kroz ispitivanje verbalnog pamćenja RAVLT testom i vizuelnog pamćenja pomoću dva različita testa, ROCF i Test učenja parova (engl. Paired Associates Learning, PAL), na osnovu kojih se mogla postaviti dijagnoza amnestičkog BKP-a kod 40 ispitanika, ako se za ispitivanje koristio samo RAVLT, dok je 90 ispitanika ispunjavalo kriterijum za amnestički BKP, ako su u obzir uzimana snižena postignuća RAVLT-

a i/ili ROCF testa i/ili PAL testa (39). U ovom uzorku je 18 od 90 amnestičkih BKP pacijenata imalo izolovani vizuelni mnestički deficit koji je shvaćen u okviru oštećenja epizodičkog pamćenja, od kojih je 14 ispitanika imalo ispad samo na jednom testu od dva za procenu vizuelnog pamćenja. Ovim istraživanjem su istaknute dve stvari: mogućnost javljanja izolovanog oštećenja vizuelnog pamćenja kod amnestičkog BKP-a i postojanje potrebe za korišćenjem različitih testova za ispitivanje jednog domena sa ciljem pouzdnije procene blagih kognitivnih oštećenja. U istraživanju Kawas-a i saradnika iz 2003. godine je objavljeno da rano oštećenje vizuelnog pamćenja može da se javi i do 15 godina pre nastanka simptoma u AB, a bez zahvatanja verbalnog pamćenja (194). Možemo da zaključimo da su naši ispitanici amnestičke multidomen BKP grupe imali jasan izolovani ispad u vizuelnom pamćenju, što je do danas opisano u literaturi, dok je između dve grupe obolelih registrovana značajna statistička razlika i na planu verbalnog i vizuelnog pamćenja.

Domeni Neposredno upamćivanje i Odloženo prisećanje su pokazali značajne razlike između svih pojedinačnih grupa na *post hoc* testovima, te se i našom studijom potvrđuje oštećenje ovog segmenta pamćenja u ranoj fazi bolesti, kao i u uznapredovaloj fazi, koju karakteriše postojanje AB (35; 36; 40; 191; 192; 195).

Iako je RAVLT test visoko senzitivan za detekciju verbalnog pamćenja (192), za formiranje domena Verbalno pamćenje korišćen je samo jedan test, čime se potencijalno smanjuje upotrebljivost ovako koncipiranog domena u odnosu na domene Neposredno upamćivanje i Odloženo prisećanje, koji su sadržali skorove dva različita neuropsihološka testa.

Sledeća kognitivna funkcija, neodvojiva od mnestičke, bila je pažnja. Oštećenje u domenu pažnje može uticati na postignuće na svim testovima za ispitivanje drugih kognitivnih domena. U našem istraživanju je utvrđeno postojanje razlike u domenu Pažnja između sve tri grupe ispitanika. Naknadnim testovima među pojedinačnim grupama uočeno je da grupa obolelih od AB ima značajan deficit pažnje u odnosu na druge dve ispitivane grupe, što je očekivani rezultat prema većini istraživanja iz ove oblasti (36; 37; 40). Izuzetno, između obolelih od BKP i KG nisu registrovane razlike u domenu Pažnja. Iako je u prethodnom delu neuropsihološke procene kod obolelih od BKP-a registrovano oštećenje u domenu pažnje na osnovu supskora Pažnja ACE-R testa, pažnja procenjena formiranjem domena daje pouzdaniji rezultat, s obzirom da je koncipirana na osnovu skorova četiri različita neuropsihološka testa (TMT-A, WMS-R suptestovi Mentalna kontrola, Raspon brojeva i Raspon vizuelnog pamćenja i VITI suptest Šifra). Ovaj rezultat se može tumačiti na dva načina: kod BKP grupe se ne registruje oštećenje na planu Pažnje ili da kod KG postoje blaže smetnje na planu pažnje, te na taj način dobijamo ovakav rezultat, a imajući u vidu činjenicu da su pažnja i EF dve

kognitivne funkcije čije oštećenje može biti prisutno u određenoj meri i u fiziološkom starenju. U istraživanju Saunders i saradnika iz 2010. godine je dobijen podatak da je jedino u domenu pažnja/EF prisutan određeni stepen oštećenja u svim ispitivanim grupama (zdravi ispitanici; osobe bez potvrđenog kognitivnog deficita, za brigom za pamćenje; amnestički BKP i AB) i to najviše kod osoba bez kognitivnog deficita, ali sa brigom za pamćenje (100%), u odnosu na manju zastupljenost oštećenja pažnje/EF u grupi amnestičkog BKP-a (37). U našoj grupi zdravih ispitanika je na jednom od četiri testa za procenu pažnje prosečna vrednost skora ukazala na lošije postignuće u domenu pažnja u KG u odnosu na obolele od BKP, na osnovu kog ne možemo u potpunosti odbaciti ni mogućnost da su i kod naših zdravih ispitanika prisutne smetnje na planu pažnje. Ipak, zaključili bismo da se kod obolelih od BKP u našem istraživanju ne registruje oštećenje u domenu Pažnja, ali prethodno navedeno istraživanje i naši rezultati ukazuju na potrebu dalje evaluacije pažnje na više načina kako kod obolelih, tako i kod zdravih ispitanika, kao i potrebu za većim uzorkom radi preciznije statističke analize i procene dobijenih rezultata.

Iako su kognitivne funkcije u teoriji odvojene radi jednostavnijeg prikazivanja i lakšeg proučavanja, one su zapravo deo jedinstvene, nepodeljive celine u okviru kognitivnog funkcionisanja jedne osobe. Primer za razne pristupe jednom problemu je odnos govora, egzekutivnih funkcija i semantičkog pamćenja. Kod nekih istraživača se govor ispituje korišćenjem BNT i drugih govornih testova, kao što su supstestovi BDAE test (engl. Boston Diagnostic Aphasia Examination), kod drugih istraživača je fonemska fluentost deo ispitivanja egzekutivnih funkcija, dok je kategorijalna fluentnost deo ispitivanja govora i semantičkog pamćenja (196); nekim istraživanjima je zaključeno da testovi fluentnosti ispituju govor, ali ne i egzekutivne funkcije (197), dok se kod nekih dva modaliteta fluentnosti analiziraju u sklopu egzekutivnih funkcija (198; 199). S obzirom da ne postoji jedinstven naučni stav, kao i da kognitivne funkcije nisu odvojene celine, u našem istraživanju je domen Govor ispitan korišćenjem skorova dva različita testa, ukupnog skora BNT i prosečne vrednosti fonemske fluentnosti. Kroz ovaj domen su ispitane kako govorno-jezičke funkcije, tako i semantičko znanje i pamćenje, čija je funkcionalnost narušena u AB, kao i u ranim fazama BKP-a (1; 37; 40; 45; 200). I naši rezultati govore da između sve tri grupe na *post hoc* testovima postoji statistički značajna razlika u postignuću na planu ovog domena. Funkcija govora sa semantičkim znanjem ispitana je kod Balthazara i saradnika, kao i u našem istraživanju, korišćenjem BNT-a i fonemskom fluentnošću (200). U ovom radu nisu registrovane značajne razlike između amnestičkog BKP-a i kontrolne grupe u postignuću na BNT-u, za razliku od značajno lošijeg postignuća u BKP grupi na planu fonemske fluentnosti, kao i skorovima RAVLT-a za ispitivanje epizodičkog pamćenja. Ipak, istraživači u ovom

radu su zaključili da je semantičko pamćenje u ovoj fazi bolesti očuvano, u odnosu na epizodičko pamćenje. Suprotno ovom istraživanju, na osnovu formiranja kognitivnog domena Govor u našoj studiji bismo mogli reći da detektuje rane promene na planu govorno-jezičkih funkcija sa zahvatanjem semantičkog sistema. Imajući u vidu da su Grober i saradnici 2008. godine utvrdili da postignuće na testu fonemske fluentnosti drastično pada 2,5 godine pre postavljanja dijagnoze AB, mogli bismo pretpostaviti da bi pacijenti oboleli od BKP u našem ispitivanju mogli u tom vremenskom intervalu progredirati u AB, s obzirom na značajno lošije postignuće u odnosu na KG (199).

U daljem toku istraživanja analizirana su tri kognitivna domena, koja ispituju različite aspekte EF: domen Egzekutivne funkcije, koji ispituje frontalni, odnosno bihevioralni aspekt EF, domen Mišljenje i domen Radna memorija. Inicijalno je zamišljeno da se EF ispituju korišćenjem skorova kratkih, kliničkih testova FAB testa i EXIT-25 i skorova TMT-B testa i skorova WCST-a, kao visoko senzitivnog testa za ispitivanje EF. Iako je naša studija ispitivala pacijente obolele od blage forme AB sa MMSE skorom između 20-25, većina ispitanika ove grupe nije mogla da razume instrukciju za WCST i TMT-B test (27 ispitanika), tako da ovi testovi nisu priključeni domenu Egzekutivne funkcije. Rezultati ispitanika, koji su uspeli da odrade ove testove do kraja, nalaze se u Prilozima 1. Stoga su u domen Egzekutivne funkcije uključeni samo ukupni skorovi FAB i EXIT-25 testova. Oba testa su dizajnirana sa ciljem brze procene oštećenja frontalnog sistema funkcionisanja u okviru EF, koji je najviše zadužen za bihevioralne aspekte ovih funkcija. Rezultati našeg ispitivanja su ukazali da se sve tri grupe međusobno razlikuju u domenu EF. Ipak, primenom naknadnih *post hoc* testova uočava se značajna razlika između dve grupe obolelih i između obolelih od AB i zdravih ispitanika, dok između obolelih od BKP i KG nije utvrđena značajna razlika. Analizom testova koji čine ovaj domen (Prilozi 1), uočava se da je ovaj rezultat posledica ujednačenosti rezultata EXIT-25 testa između BKP i KG, što je već opisano u literaturi (201). Na osnovu FAB testa, sve tri grupe se i na *post hoc* testovima značajno razlikuju, što je takođe u saglasnosti sa literaturnim podacima (202). Na osnovu našeg rezultata možemo zaključiti da je neophodno vršiti procenu bihevioralnih aspekata EF u graničnim stanjima, kao što je BKP, na osnovu nekoliko različitih instrumenata u jednom vremenu, da bi se dobila pouzdanija procena postojanja deficita za određeni domen. Specifično za EF, treba imati u vidu da je procena EF kod predementnih i dementinih osoba izuzetno zahtevan zadatak, kako zbog nemogućnosti razumevanja složenijih zahteva, tako i zbog vremena koje je potrebno za sprovođenje većine testova za ispitivanje EF, što potvrđuje i ovo istraživanje, pokušajem korišćenja testova sa visokom senzitivnošću i interpretativnom vrednošću. Najveća zajednička prednost testova FAB i EXIT-25 je mogućnost brze, kliničke procene disegzekutivnog sindroma, sa dobrim psihometrijskim

karakteristikama testova (203). Sa druge strane, s obzirom da u literaturi oba analizirana testa dobro koreliraju sa drugim kognitivnim merama, kao što su MMSE, RAVLT, smatra se da oni nisu samo jednostavna mera EF, te je potrebna dopunska procena ovih testova i u istraživanjima AB patologije (204).

Drugi domen iz šire grupe EF je bio domen Mišljenje. Ovaj domen pored određenog metakognitivnog, segmenta egzekutivnog funcionisanja, kao što su sposobnost izmena seta, brzina procesiranja informacija i očuvanih procesa pretraživanja informacija, ispituje i semantičko znanje i pamćenje, odnosno očuvanost strukture semantičkog znanja (205). Praktično gledano, da bismo rekli da je mišljenje, odnosno divergentno mišljenje očuvano, potrebno je da bude očuvana sposobnost generisanja više različitih i često jedinstvenih ideja umesto davanja jednog tačkog odgovora i to pomoću očuvanih egzekutivnih funkcija, koji omogućavaju pretraživanje strukture semantičkog znanja, gde se ove informacije nalaze. Domen Mišljenje je uključio dva skora: skor kategorijalne fluentnosti i skor supтеста sličnosti iz VITI-ja. I na planu ovog domena je utvrđeno postojanje razlika između sve tri grupe pojedinačno, čime se potvrđuje oštećenje EF i semantičkog znanja i pamćenja kod obolelih od AB i amnestičkog multidomen BKP-a. Ovaj nalaz je očekivan u odnosu na literaturu, s obzirom da je test kategorijalne fluentnosti jedan od distinktivnih testova u ranima fazama ispitivanja bolesti (1; 33; 45; 199; 205; 206). U istraživanju Grobera i saradnika je ustanovljeno da postignuće na testu kategorijalne fluentnosti počinje da pada 3 godine pre postavljanja dijagnoze AB, što bi moglo da ukaže na mogućnost progresije pacijenata BKP grupe iz ovog istraživanja, s obzirom na značajno lošije postignuće BKP grupe u odnosu na zdrave na domenu Mišljenje, a koji je baziran i na ovom testu (199). Slično kao u našem istraživanju, u literaturi se nalaze značajne razlike posmatranih grupa i za testove zasnovane na ispitivanju sličnosti između ponuđenih imenica (200).

Treći segment ispitivanja predstavlja domen Radna memorija, koji su činili supskorovi WMS-R testa Raspon brojeva-nazad i Raspon vizeulnog pamćenja-nazad. Iako se poredeći sve tri grupe na domenu Radna memorija beleži statistički značajna razlika, na planu naknadnih *post hoc* testova ova razlika je značajna samo za obolele od AB u odnosu na KG. Imajući u vidu da je za efikasno funkcionisanje radne memorije neophodna očuvanost i EF i pažnje, ovaj rezultat ne iznenađuje, jer ni u domenu Pažnja nije bilo razlike između obolelih od BKP i KG. Domen Radna memorija je sačinjen od supskorova dva različita testa, te smo analizirali pojedinačno supskorove ovih testova. Subtest Raspon brojeva nazad nije pokazao značajnu razliku ni na ukupnom testu značajnosti razlika, ni na *post hoc* testovima. Rezultat naše studije je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u istraživanju Balthazara i saradnika iz 2007. godine, u kom su dobijene vrednosti ovog testa u tri analizirane grupe

(AB, BKP i KG) nisu dostigle nivo statistički značajne razlike (200). Takođe, ni u radu Trayakova i saradnika nije registrovano oštećenje radne memorije kod BKP pacijenata (207). Na ovaj način smo potvrdili da radna memorija ne mora uvek biti oštećena u pretkliničkim fazama bolesti, iako su neka istraživanja u svojim populacijama utvrdila oštećenje radne memorija kod obolelih od BKP-a (37; 38). Nasuprot tome, naši rezultati su saglasni sa literaturnim da je radna memorija najčešće oštećena u AB (208).

U domenu Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti registruju se razlike između ispitivanih grupa na ukupnom testu, kao i pojedinačno na *post hoc* testovima. Ovaj domen čine tri različita testa čime se ispituju vizuospacijalne i vizuokotroukcionne sposobnosti u dve i tri dimenzije (HVOT, ROCF Kopija i VITI Mozaik). Naši rezultati su u skladu sa nalazima drugih istraživača koji su pokazali da je vizuospacijalne sposobnosti rano zahvaćene u AB (206; 209), ali i kod BKP (210).

ISPITIVANJE DEPRESIVNOSTI

U daljem toku analizirali smo aspekt depresivnosti kod naših ispitanika. Korišćena su dva različita testa, upitnik samoprocene BDI II i upitnik HAM-D koji predstavlja procenu lekara kliničara, odnosno kliničkog psihologa u datom momentu. Na osnovu prosečnih vrednosti oba testa, možemo reći da je grupa obolelih od AB statistički značajno ispoljila depresivna obeležja u odnosu na druge dve ispitivane grupe, mada je ustanovljena razlika između sve tri grupe Kruskal Volisovim testom. Prosečno najviše vrednosti BDI II testa dobijamo u grupi obolelih od BKP, dok kod HAM-D testa u grupi obolelih od AB. Kada smo grupisali ispitanike u odnosu na pojedinačni BDI II skor prema intenzitetu depresivnih obeležja, preporučene od autora testa, dobili smo da najveći procenat ispitanika nije ispoljio depresivnost u sve tri grupe. Ipak, u BKP grupi je bilo ukupno 43,3% ispitanika sa depresivnim obeležjima, u grupi obolelih od AB je bilo 33,3% depresivnih, dok je u KG bio najmanji broj ispitanika sa depresivnim obeležjima (20%), bez registrovanih teško depresivnih. Na osnovu HAM-D testa dve grupe nisu imale depresivne ispitanike (BKP i KG), dok je kod obolelih od AB bilo 13,33% ispitanika sa blago izraženim depresivnim simptomima. Posmatrajući rezultate dva testa za procenu depresivnosti, očigledna je diskrepanca u zastupljenosti depresivnih ispitanika za svaku grupu u odnosu na oba testa. Ovo zapažanje se može sagledati na dva načina. U nekim istraživanjima u oblasti depresivnosti je primećena razlika između rezultata dobijenih upitnicima samoprocene i kliničkim upitnicima, te je sprovedeno istraživanje Calamia i saradnika 2017. godine koje je obuhvatilo više neuropsihijatrijskih bolesti povezanih sa depresivnošću i analizirane su obe vrste upitnika (211).

Ovim istraživanjem je zaključeno da osobe sa određenim stepenom mnestičkog deficita, imaju veću diskrepancu između dve vrste testova za procenu depresije, sa tendencijom samoprocene većeg stepena depresivnosti, ako imaju veće oštećenje pamćenja. Takođe je sugerisano, ali ne i potvrđeno, da osobe sa disegzekutivnim sindromom imaju sličnu tendenciju samoprocene veće depresivnosti i registruju se diskrepance između dve vrste testova. Sa druge strane, 2019. godine je objavljen rad Furukawa i saradnika u kom je predloženo percentilno konvertovanje BDI II skorova u HAM-D skorove i obrnuto (212). U cilju provere preciznosti naših rezultata dobijenih BDI II testom, na osnovu spomenutog rada smo konvertovali BDI II skorove u HAM-D skor i dobili identično podeljene grupe AB i KG u odnosu na težinu depresije na osnovu HAM-D skora (AB grupa 86,67% nedeprativnih i 13,3% depresivnih; KG grupa 100% nedeprativnih). Malo odstupanje je viđeno u BKP grupi, u kojoj smo dobili 90% nedeprativnih i 10% depresivnih na osnovu konvertovanih HAM-D skorova u odnosu na 100% nedeprativnih ispitanika prema našem HAM-D testu. Registrovana manja razlika u grupi BKP-a se može objasniti potvrđenim oštećenjem pamćenja i blažim disegzekutivnim sindromom u ovoj ispitivanoj grupi.

Rezultati dobijeni kod ispitanika AB grupe su u skladu sa literaturnim navodima, s obzirom da se većina autora slaže da je depresija pratilac AB sa prevalencom od 3% do 50% od svih obolelih, dok je u našoj studiji depresija registrovana između 13,33% na osnovu HAM-D skora i 33,33% na osnovu BDI II skora (185; 186; 187). Što se tiče BKP-a, smatra se da je udružena depresija sa BKP-om nepovoljan prognostički znak konverzije u AB, te su neophodne pravovremene i adekvatne kontrole i terapije. Prevalencija depresivnosti u BKP grupi se kreće između 25% u populacionim studijama i 40% u kliničkim studijama na osnovu velike meta analize koja je obuhvatila oko 20.000 BKP pacijenata u objavljenih 57 istraživanja iz ove oblasti (213). U našem uzorku je bilo oko 43% depresivnih osoba obolelih od BKP-a na osnovu BDI II upitnika, što je nešto više u odnosu na navedeno istraživanje. Ipak, treba imati u vidu mogućnost prijavljivanja većeg stepena depresivnosti u ovoj grupi obolelih, s obzirom na potvrđen ispad u domenu pamćenja i EF. Kod osoba bez kognitivnih smetnji, učestalost depresivnosti se kreće od 10-20% u zavisnosti od populacije koja se ispituje, što je registrovano i u našoj KG sa zastupljnošću oko 20% na osnovu BDI II skora, dok HAM-D nije registrovao depresivnost u ovoj grupi ispitanika (214).

ISPITIVANJE NEUROPSIHIJATRIJSKIH SIMPTOMA

Najčešće korišćeni test za procenu poremećaja ponašanja kod AB patologije je NPI test. Iako je NPI test sačinjen od više pitanja na temu različitih neuropsihijatrijskih poremećaja, čija je osnova neurobiološki raznorodna, razlog za objedinjeno ispitivanja bihevioralnih poremećaja u AB patologiji se nalazi u činjenici da zajedničko prisustvo više različitih poremećaja kod BKP i AB govore u pravcu brže konverzije BKP-a u AB, ali i brže progresije same AB (215; 216; 217). Dodatno, na polju bihevioralnih poremećaja u AB patologiji postoji tendencija grupisanja pojedinačnih simptoma u okviru nekoliko supsindroma, s obzirom da se pretpostavlja da odvojeni supsindromi (apatija, afektivni sindrom, hiperaktivnost i psihoza) mogu da ukažu na zajedničku patogenezu i da reaguju na jednu vrstu terapije (156; 218). Dalje, broj obolelih od AB koji imaju neuropsihijatrijske simptome raste sa kognitivnim padom, te je procena poremećaja ponašanja u većini meta istraživanja značajno viša nego u našim rezultatima, kako po pitanju frekvencije poremećaja kod obolelih od AB, tako i po pitanju prosečnih vrednosti, pošto su poremećaji analizirani kod svih obolelih od AB nezavisno od stadijuma bolesti (156; 216). Testom se procenjuje postojanje poremećaja (0-12) na osnovu učestalosti (0-4) i težine poremećaja (0-3), a za patološku vrednost supskora u istraživanjima se najčešće koristi skor >3 (156), te smo i mi na osnovu ovog graničnog skora procenili učestalost pojedinačnih poremećaja. Imajući sve navedene činjenice u vidu, naš ispitivani uzorak je pokazao da je u saglasnosti sa delom rezultata drugih istraživača. Registrovali smo značajnu razliku u ukupnom NPI skoru između sve tri grupe i na *post hoc* testovima, čime smo iz ovog ugla potvrdili da se BKP grupa razlikuje od zdrave populacije u odnosu na ukupnu procenu bihevioralnih poremećaja, ali i da se kod AB grupe registruje veći broj neuropsihijatrijskih simptoma u odnosu na BKP pacijente. U istraživanju Hallikainen i saradnika iz 2012. godine nalazimo približne vrednosti ukupnog NPI skora našim vrednostima dobijenih kod obolelih od BKP, kao i kod obolelih od AB na istom nivou kognitivnog oštećenja procenjenog MMSE testom (219).

S obzirom da nismo sprovodili faktorsku analizu radi grupisanja poremećaja, analizirali smo poremećaje pojedinačno. Prosečna vrednost dezinhibicija supskora je u saglasnosti sa rezultatom dobijenim u istraživanju sprovedenom kod 200 AB pacijenata (218). U istraživanju Lyketsos i saradnici iz 2002. godine utvrđeno je da od 320 BKP pacijenata 0,3% ima dezinhibiciju na patološkom nivou, a od 362 AB pacijenata svih stadijuma bolesti kod 6,9% se registruje dezinhibicija (216). U našem

istraživanju ovaj poremećaj nije registrovan na patološkom nivou ni u jednoj grupi, što je u saglasnosti sa navedenim istraživanjima (156; 216).

Tri poremećaja su registrovana samo kod obolelih od AB: sumanute ideje, halucinacije i euforija. Aberantno motorno ponašanje je prisutno u sve tri grupe, ali se na patološkom nivou registruje samo kod obolelih od AB. U našem istraživanju se sva četiri poremećaja ponašanja registruju sa zastupljenošću kao u studiji Lyketsos-a i saradnika sprovedenoj na 362 obolela od AB (216). Ipak, u velikoj metacentričnoj studiji, koja je obuhvatila 2354 AB pacijenta, registrovane su nešto veće učestalosti tri poremećaja (halucinacije, sumanute ideje i aberantno motorno ponašanje) u odnosu na naše vrednosti, dok je prevalenca euforije u ovom istraživanju slična našoj (156). Na osnovu ovih opservacija za poremećaj euforija, možemo pretpostaviti da se euforija javlja rano u AB, s obzirom da je procena zastupljenosti slična u istraživanjima sa blagim formama AB, istraživanjima na svim stadijumima AB i ne zavisi od analiziranog uzorka obolelih. Za precizniju procenu zastupljenosti ostala tri poremećaja (sumanute ideje, halucinacije i aberantno motorno ponašanje), neophodni su veći uzorci obolelih od AB. Analizirajući prosečne vrednosti NPI supskorova kod ovih poremećaja u odnosu na navedenu metacentričnu studiju, kod tri poremećaja (sumanute ideje, halucinacije i euforija) su prosečne vrednosti slične našima, dok su nešto više vrednosti registrovane na planu aberantnog motornog ponašanja (156). Na osnovu ovoga bismo mogli pretpostaviti da je težina tri poremećaja, halucijacije, sumanute ideje i euforija, ujednačena tokom razvoja bolesti, s obzirom da su vrednosti aritmetičke sredine našeg, manjeg uzorka obolelih od blagih formi AB u saglasnosti sa aritmetičkim sredinama navedenog, većeg uzorka obolelih od AB svih stadijuma.

Poremećaj agitacija se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa, a na patološkom nivou je registrovan kod dve grupe obolelih. Na osnovu naših rezultata i dve analizirane studije u odnosu na NPI supskor agitacija kod obolelih od AB, može se pretpostaviti da se učestalost agitacije povećava sa napredovanjem bolesti, s obzirom da je u našem, manjem uzorku blagog AB registrovano 10% agresivnih pacijenata, na uzorku od 362 obolela AB svih stadijuma je bilo 14,6% agresivnih, dok je na uzorku od 2354 obolelih od AB bilo 31,1% agitiranih prema NPI supskoru (156; 216). Što se tiče zastupljenosti agitacije u grupi obolelih od BKP (3,3%), slične se vrednosti registruju kod drugih istraživača (4,7%) (216). Što se prosečnih vrednosti kod obolelih od AB tiče, one su nešto više u metacentričnoj studiji Aaltena i saradnika, gde je analiziran veći broj AB pacijenata u odnosu na naše istraživanje (156).

Poremećaj disforija, odnosno spektar depresivnih simptoma, je u našem uzorku procenjen na 13,3% obolelih od AB i 3,3% KG, dok kod obolelih od BKP nije registrovan. Ovako procenjene

frekvence su u saglasnosti sa frekvencama depresivnosti koje su procenjene prethodno analiziranim BDI II i HAM-D upitnicima za grupu AB i KG, sa izuzetkom BKP grupe, što je takođe diskutovano ranije. Naša procena učestalosti disforije u grupi AB (13,3%) je slična kao u istraživanju na 362 AB pacijenta (16%) (216). Što se prosečnih vrednosti tiče, one su nešto više u metacentričnoj studiji Aaltena i saradnika, gde je analiziran veći broj obolelih u odnosu na naše istraživanje (156).

Anksioznost, iritabilnost i apatija su registrovani na patološkom nivou u svim ispitivanim grupama sa statistički značajnom razlikom među grupama. Kod obolelih od BKP se registuje anksioznost u najvećem procentu (23,33%), što je značajno više u odnosu na nalaze drugih istraživača (5%) na osnovu NPI supskora anksioznost (216). Sa druge strane, ova vrednost ne odstupa od prevalencije anksioznosti kod obolelih od BKP procenjenih na osnovu drugih upitnika, koja se kreće od 14,3% u populacionim do 31,2% u kliničkim istraživanjima (220). Slično kao kod obolelih od BKP, i kod AB grupe je dobijena vredost anksioznosti u našem istraživanju različita od drugih istraživanja koja su koristila NPI, dok se korišćenjem drugih upitnika dobija da se anksioznost može javiti i do 65% obolelih od AB (54). Što se tiče prosečnih vrednosti NPI supskora anksioznost u grupi obolelih od AB u istraživanju Aaltena i saradnika, nalazimo vrednosti koje su u saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja (156). Rezultati dobijeni na supskoru NPI iritabilnost su u skladu sa drugim istraživačkim grupama i na planu učestalosti kod AB i BKP i na planu procene težine poremećaja (156; 216). Apatija je zastupljena kod naših obolelih grupa slično kao i u drugim istraživanjima, dok je procena težine bolesti na osnovu aritmetičke sredine NPI supskora u našem istraživanju bila niža u odnosu na rezultate drugih studija (156; 216).

ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA

Procena kvaliteta života u našem istraživanju je pokazala razliku između sve tri ispitivane grupe, kao i značajnu razliku u proceni kvaliteta života između obolelih od AB i njihovih negovatelja. Najnižu vrednost skora za upitnik o kvalitetu života dali su negovatelji obolelih od AB, dok je najviša vrednost registrovana u grupi zdravih ispitanika. Svi dobijeni rezultati su u saglasnosti sa istraživanjima koja su do sada objavljena koristeći isti ili slične upitnike za procenu (158; 221; 222; 223). Iako su neka prethodna istraživanja ukazala na mogućnost neprecizne procene kvaliteta života obolelih od AB, te je razvijen skor na osnovu procene pacijenta obolelog od AB i negovatelja, naredna istraživanja su ukazala da pacijenti sa kognitivnim oštećenjem na MMSE iznad 10 mogu adekvatno da procene kvaliteta života u datom momentu (157; 158). Ipak, većina istraživanja se slaže da su procene

kvaliteta života od strane pacijenta i negovatelja različite i da negovatelji procenjuju nižim kvalitet života obolelih (157; 158; 224). U odnosu na našu studiju, u istraživanju Logsdona i saradnika iz 2002. godine registruju podudarnost rezultata QoL skora kod obolelih od AB na istom nivou kognitivnog oštećenja (MMSE>22), kao i vrednosti njihovih negovatelja (158). Takođe, kod Barrios-a i saradnika su vrednosti QoL skora približne našima u grupama obolelih od BKP i zdravih ispitanika (221). Najnovija istraživanja na temu kvaliteta života u AB patologiji ukazuju da su svest o dijagnozi i prognozi bolesti značajne u samoproceni kvaliteta života i da postojanje „samo-stigme“ u ovim bolestima mnogo ranije dovodi do pada kvaliteta života, nego što se to očekuje u odnosu na nivo kognitivnog oštećenja (223).

ISPITIVANJE FUNKCIONALOSTI U SVAKODNEVNOM ŽIVOTU KOD OBOLELIH OD AB

Na kraju ovog dela istraživanja, vršena je procena sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti dnevnog života (ADŽ) kod obolelih od AB. Određeni broj istraživača po pitanju ovog segmenta u AB patologiji slažu se da smetnje na planu funkcionalnih ADŽ nastaju u prelaznoj fazi bolesti iz BKP u AB, a da se oštećenje instrumentalnih ADŽ mogu javiti i u BKP fazi (225). Ipak, u ovom istraživanju smo se odlučili samo na procenu funkcionalnog oštećenja kod obolelih od blage fome AB. Instrumentalne ADŽ dobijene u našem istraživanju smo uporedili sa rezultatima studije Wattmo i saradnika iz 2017. godine sprovedenoj na 874 bolesnika obolelih od blage forme AB, sa prosečnom vrednošću MMSE skora nižom nego u našoj studiji od 21, kao i prosečno nižim godinama edukacije (9,3) (226). Na tri od procenjivanih osam pitanja dobijene su slične frekvencije: sposobnost kupovine, pripreme hrane i sposobnosti samostalnog uzimanja lekova, dok su kod nas registrovane niže frekvencije smetnji prilikom korišćenja telefona, održavanja čistoće kuće i veša, sposobnosti putovanja i rukovanja novcem, te možemo pretpostaviti da nivo kognitivnog oštećenja i premorbidne sposobnosti značajno utiču na trend onesposobljenosti tokom razvoja ove bolesti. Što se tiče osnovnih, odnosno funkcionalnih ADŽ, na većini pitanja smo dobili niže učestalosti smetnji koje ovaj test procenju u odnosu na istu studiju, što bismo mogli povezati kako sa nešto većim kognitivnim oštećenjem u njihovom istraživanju, kao i značajno većem uzorku koji su ispitivali (226).

II DEO ISTRAŽIVANJA: NEURORADIOLOŠKO DTI ISPITIVANJE

U drugom delu istraživanja analizirani su parametri DTI na određenim putevima bele mase u odnosu na tri ispitivane grupe. Analizirajući parametar FA između sve tri ispitivane grupe, statistički značajan pad vrednosti FA je dobijen na 10 od ukupno 29 ispitivanih ROI i to u: predominantno desno na projekcionim putevima (prednja korona radijata, prednji krak kapsule interne i kapsule eksterne), levostrano oštećenje na asocijativnim putevima (gornjeg longitudinalnog fascikulusa i donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa), u regiji forniksa i obostrano u regiji puta forniks-strija terminalis i cinguluma (limbička vlakna). Korišćenjem *post hoc* testova dobijeno je da se grupa obolelih od AB u odnosu na zdrave ispitanike razlikuje na svim navedenim putevima na osnovu FA parametra, kao u ukupnom testu značajnosti razlike između tri grupe. Kod obolelih od BKP značajno oštećenje u odnosu na grupu zdravih se registruje samo u regiji forniksa. Razlika između dve grupe obolelih je registrovana samo u regiji desne prednje korone radijate.

Na samom početku primene DTI metode najčešći ispitivani parametar u istraživanjima bio je upravo FA, te je veliki broj studija pod pojmom DTI metode podrazumevalo samo ispitivanje FA parametra (107; 108; 114; 115; 120; 136). Vremenom je ustanovljeno da izolovano FA parametar ne daje kompletnu sliku mikrostrukturnih poremećaja bele mase, s obzirom da je biološka podloga difuzionih promena još uvek nepotpuno razjašnjena. U cilju istraživanja celokupne slike tenzora u neurodegenerativnim bolestima, neophodno je ispitivanje sva četiri DTI parametra, radi dobijanja kompletne slike mikrostrukturnog oštećenja bele mase (123). U istraživanju Acosta Cabronero i saradnika iz 2010. godine, FA se pokazao kao najmanje senzitivn od svih DTI parametara, još jednom potvrđujući neophodnost ispitivanja svih parametara u bolestima AB kontinuuma (123). Desnostrani pad FA parametra u temporalnim i parijeto-okcipitalnim regionima mozga je registrovan kod Acosta-Cabronero i saradnika, što je u saglasnosti sa našim rezultatom vezanim za desnostrano oštećenje u regiji projekcionih puteva (123). U TBSS DTI studiji Donauda i saradnika registruje se statistički značajno oštećenje u regiji kapsule eksterne na osnovu FA parametra kod obolelih od AB, sa čim su naši rezultati u saglasnosti (117). Što se tiče oštećenja asocijativnih puteva na osnovu pada FA parametra, naši rezultati se u potpunosti slažu sa drugim istraživanjima, gde oštećenje levog gornjeg longitudinalnog fascikulusa opisano u TBSS DTI istraživanju Liu i saradnika (227), dok je levostrana predominacija u regiji donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa opisana u dve TBSS studije (121; 228). Dodatno, u nekim istraživanjima se registruje obostrano oštećenje donjeg frontalno-okcipitalnog

fascikula na osnovu FA parametra (122). Gornji longitudinalni fascikulus, bez jasne determinante strana, detektuje se kao oštećen na osnovu FA parametra kod obolelih od AB, međutim treba imati u vidu da nisu sva istraživanja primenjivala TBSS metodu (117; 120). Zahvaćenost limbičkih puteva u AB grupi na osnovu FA je u saglasnosti sa prethodnim studijama, naročito region posteriornog cinguluma, koji u našem istraživanju nije odvojeno ispitivan (107; 116; 117; 121; 227; 229). Forniks je jedan od značajnijih puteva u DTI istraživanjima, s obzirom da se u njemu nalaze izlazna vlakna iz hipokampusa, stukturi mozga usko povezanoj sa funkcijom pamćenja (130). U istraživanju Ringmana i saradnika iz 2007. godine utvrđeno je da presimptomatski nosioci PSEN1 i PSEN2 mutacija imaju značajno sniženje FA u regiji forniksa u odnosu na ispitanike koji su negativni na postojanje mutacija (230). U drugim DTI studijama sa AB i BKP pacijentima je potvrđeno da se FA vrednost u regiji forniksa snižava sa progresijom bolesti i na osnovu tih rezultata je DTI FA u regiji forniksa predložen za rani marker progresije bolesti (114; 130). U našem uzorku je u regiji forniksa detektovan pad FA u grupi obolelih od AB u odnosu na KG, kao i u grupi obolelih od BKP u odnosu na KG, kao jedini statistički značajan put koja razlikuje zdrave osobe od pacijenata sa BKP-om, čime se i naše istraživanje slaže sa nalazima navedenih istraživanja (127; 130; 230).

Ispitivanjem značajnosti razlike između sve tri grupe ispitanika za parametar SD utvrđen je statistički značajan porast ovog parametra kod 18 od procenjenih 29 ROI: obostrano u projekcionim putevima (prednja i zadnja korona radijata, prednja kapsula interna i kapsula eksterna), u regijama asocijativnih puteva (obostrano gornji longitudinalni fascikulus, donji frontalno-okcipitalni fascikulus i fascikulus uncinatus i levo gornji fronto-okcipitalni fascikulus), od limbičkih puteva u regiji forniksa i od komisuralnih puteva telo korpusa kalozuma. Na *post hoc* testovima između dve grupe obolelih i grupe obolelih od AB i zdravih ispitanika se održavaju značajnosti razlika kao i na ukupnom testu značajnosti. Između obolelih od BKP i KG na osnovu SD beleži se značajna razlika jedino u regiji forniksa, kao što je zabeleženo i ispitivanjem parametra FA.

Veliki broj DTI istraživanja je ustanovio veću distribuciju oštećenja bele mase registrovanu promenama parametara SD, u odnosu na FA (102; 116; 117; 118). Meta-analizom Clex-a i saradnika iz 2012. godine, koja je obuhvatila 55 DTI studija kod obolelih od 2791 AB pacijenta, zaključeno je da SD parametar ima veću mogućnost diskriminacije obolelih osoba, nego što to ima FA (231). Rezultati SD parametara na projekcionim putevima obostrano u prednjim regijama mozga (prednja korona radijata, prednji krak kapsule interne i kapsula eksterna) su u saglasnosti sa nekoliko DTI istraživanja (116; 118). Acosta-Cabronero i saradnici povezuju ovaj rezultat sa opservacijom da su sve navedene studije ispitivale najranije faze AB, kao što je i naš uzorak, za razliku od većine drugih studija u kojima

su pretežno zastupljeni bolesnici u kasnijim fazama AB, kod kojih nije uočena ova pojava, zaključujući da je glavni faktor koji utiče na senzitivnost rezultata stadijum same bolesti (116; 119). Takođe, statistički značajno viši SD kod obolelih od AB se registruje obostrano u kapsuli eksterni i u radu Donauda i saradnika (117). Zahvaćenost velikih asocijativnih puteva obe hemisfere kod obolelih od AB potvrđuje pretpostavku nekih istraživača da je oštećenje pamćenja i drugih kognitivnih funkcija u AB posledica ne samo oštećenja mediotemporalnog lobusa, nego i široke neuronske mreže bele mase mozga koja povezuje ovaj region sa drugim delovima mozga (232; 233). Veliki broj DTI istraživanja je utvrdio povišene vrednosti SD parametra kod obolelih od AB: u regiji gornjeg logitudinalnog fascikulusa (101; 116; 117; 121; 234); obostrano gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa (121); obostrano fascikulusa uncinatusa (117; 121; 234) i obostrano donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa (118). Rezultati dve studije, koje su ispitivale pacijente obolele od BKP, sa prosečnom vrednošću MMSE skora između 19-24 (kasna faza BKP), na osnovu SD parametra su odgovarale našoj grupi veoma blagih AB pacijenata (MMSE 23), s obzirom da su registrovali oštećenje u regiji obostrano gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa (129; 235) i levog fascikulusa uncinatusa (235), odnosno obostranog fascikulusa uncinatusa (129). Što se tiče oštećenja tela forniksa na osnovu SD parametra kod obolelih od AB, više istraživačkih grupa je ukazivalo na ovaj rezultat (121; 234; 236; 237). Takođe, porast SD parametra u regiji forniksa kod obolelih od BKP do danas je više puta potvrđen u istraživanjima. Meta-analiza Yu i saradnika iz 2017. godine, koja je obuhvatila 1844 pacijenta obolela od amnestičkog BKP-a, ustanovila je na osnovu analize FA i SD DTI parametara da se forniks, fascikulus uncinatus i cingulum ističu kao putevi bele mase najranije zahvaćeni kod obolelih od BKP-a (238), sa kojim je i naše istraživanje slaže vezano za forniks. Takođe, u istraživanju Gybnara i saradnika iz 2017. godine telo forniksa se izdvojio kao put koji pravi distinkciju između neamnestičkog i amnestičkog BKP-a, gde se registruje sniženje FA i povišenje SD parametra (239). Potvrda za ranim oštećenjem forniksa dobijena je i registrovanjem hipometabolizma na FDG PET-u kod obolelih od BKP u ovim regionima (233; 240). Rezultat naše studije koji ukazuje da se u regiji tela kopusa kalozuma detektuje porast SD kod obolelih od AB, registrovan je i u istraživanju Acosta Cabronera i saradnika (116), dok većina istraživanja ističu značaj korpusa kalozuma uopšte ili izdvojeno kolena ili splenijuma korpusa kalozuma (91;116; 117; 234).

Ispitivanjem značajnosti razlika parametra RD između tri ispitivane grupe, ali i na *post hoc* testu između obolelih od AB i zdravih ispitanika, ustanovljen je statistički značajan porast RD kod 18 od 29 ROI: u regiji projekcionih puteva obostrano u regiji prednje korone radijate i kapsule eksterne, desno u regiji prednje kapsule interne i zadnje korone radijate; na određenim asocijativnim putevima

(obostrano donji fronto-okcipitalni fascikulus i desno gornji longitudinalni fascikulus i gornji frontalno-okcipitalni fascikulus), na limbičkim putevima forniksa i levostrano puta forniks-strija terminalis, obostrano u regiji cinguluma i levo hipokampalnog dela cingularnih vlakana, kao i kolena i tela korpusa kalozuma (komisuralni putevi). Grupa obolelih od BKP se u odnosu na KG i kod ovog parametra razlikuje isključivo u regiji forniksa. Parametar RD se kod dve grupe obolelih značajno razlikuje na nekim putevima i to više levostrano: levo prednja korona radijata i kapsula eksterna, desno prednji krak kapsule interne i obostrano zadnja korona radijata; levo gornji frontalno-okcipitalni fascikulus i longitudinalni fascikulus i telo korpusa kalozuma.

Veći broj statistički značajnih razlika na ispitivanoj populaciji kod RD parametra u odnosu na FA parametar je očekivani rezultat (102; 116; 117; 118). Rezultati zahvaćenosti dominantno prednjih projekcionih puteva bele mase mozga kod obolelih od AB je u saglasnosti sa ranije analiziranim istraživanjima sa blagim formama AB, u koje se ubraja i naše istraživanje (116; 118). Nalaz na asocijativnim putevima je delimično u saglasnosti sa ranije objavljenim studijama, te je zahvaćenost obostrano donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa u TBSS studiji opisana kod Bosha i saradnika (121), koji su registrovali i obostranu zahvaćenost gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa, za razliku od naše studije gde je izdvojena desnostrana lateralizacija navedenog puta. Ista studija registruje zahvaćenost cinguluma i kolena korpusa kalozuma, kao što smo i mi utvrdili (121). Studija Nira i saradnika iz 2013. godine je utvrdila dominantnu levostranu lateralizaciju određenih puteva, sa kojima je naša studija u saglasnosti na putevima levo forniks-strija terminalis i levo u hipokampalnom delu cingularnih vlakana (118). U našem istraživanju kod AB, statistički značajni porast RD parametra registrovan je u regiji kolena i tela korpusa kalozuma, dok je i u studiji Wang-a i saradnika registrovan porast RD samo u regiji kolena korpusa kalozuma (237). Nalaz značajnog oštećenja forniksa na osnovu RD parametra u grupi obolelih od AB registrovan je u istraživanju Acosta-Cabronero i saradnika (116). U cilju DTI ispitivanja amnestičkog BKP, dve odvojene studije su ustanovile porast RD parametra u regiji forniksa u odnosu na zdrave ispitanike, što je utvrđeno i kod naše grupe obolelih od BKPa (127; 135). Činjenica da se dve grupe obolelih razlikuju kod velikog broja puteva u parametru RD samo još jednom potvrđuje da je već blaga forma AB zahvaćena velikim oštećenjem puteva bele mase mozga.

Analizom DTI parametra DA, na testu značajnosti razlika između sve tri ispitivane grupe, kao i na *post hoc* testu između obolelih od AB i zdravih ispitanika, registruje se značajni porast DA parametra na više od pola ispitivanih ROI: na prednjim projekcionim putevima (obostrano prednji krak kapsule interne i zadnja korona radijata, levo u regiji prednje korone radijate i kapsule eksterne), na određenim asocijativnim putevima (obostrano fascikulus uncinatus i levo gornji longitudinalni

fascikulus), u regiji forniksa, tela i splenijuma korpusa kalozuma. Između obolelih od BKP i kontrole grupe registruje se značajan porast DA izolovano u regiji forniksa. Na *post hoc* testovima između dve grupe obolelih registruje se značajan DA porast u desnim prednjim projekcionim putevima kapsule interne, korone radijate i kapsule eksterne i levoj zadnjoj koroni radijati; levo gornjeg longitudinalnog fascikulusa, desnog fascikulusa uncinatusa i splenijuma korpusa kalozuma. Između obolelih od BKP i kontrole grupe registruje se značajan porast DA izolovano u regiji forniksa.

Zahvaćenost obostrano prednjih projekcionih puteva kod obolelih od AB je već analizirano na osnovu nekoliko istraživanja, gde su utvrđene povišene vrednosti SD, RD i DA kod obolelih od najranijih kliničkih formi bolesti, slično našem uzorku (116; 117; 118). Zahvaćenost i forniksa i splenijuma korpusa kalozuma potvrđena je u još jednoj TBSS studiji (116). Levostrani porast DA parametra kapsule eksterne viđena je u radu Nira i saradnika (118). Utvrdili smo obostrani porast DA parametra fascikulusa uncinatusa, kao što je viđeno u radu Boshia i saradnika (121). Dok je kod nas zahvaćen levi gornji longitudinalni fascikulus, ovi istraživači registruju obostranu zahvaćenost navedenog traktusa (121). Nalaz povišenog DA u regiji forniksa kod obolelih od BKP-a je u saglasnosti sa dva odvojena istraživanja, koja su ispitivala obolele od amnestičkog BKP (127; 135).

Nakon analize pojedinačnih parametara, osvrnuli bismo se na višestruke DTI značajnosti razlika između ispitivanih grupa. Četiri odnosno tri od četiri parametra su bili statistički značajno različiti između grupa u sledećim regijama: obostrano prednja korona radijata i kapsula eksterna, desno u regiji prednjeg kraka kapsule interne i zadnje korone radijate, regija forniksa, levo gornjeg longitudinalnog fascikulusa i donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa i tela korpusa kalozuma. Kao što je do sada više puta istaknuto, zahvaćenost prednjih projekcionih puteva je najverovatnije posledica ispitivanja obolelih od AB u najranijoj fazi klinički manifestne bolesti sa MMSE 23, sa čim su naši rezultati u saglasnosti sa nekoliko DTI studija (116; 117; 118). Sličan DTI šablon sa svim DTI parametrima statistički značajno izmenjenim u regiji forniksa je utvrđen kod Nira i saradnika između obolelih od AB i zdravih ispitanika (118), dok je kod obolelih od amnestičkog BKP-a utvrđeno u dve studije (127; 135), na osnovu čega možemo zaključiti da je forniks jedna od najranije zahvaćenih struktura u bolestima AB kontinuuma.

Obostrano cingularno oštećenje je zabeleženo na FA i RD DTI parametru, dok je oštećenje obostranog fascikulusa uncinatusa zabeleženo na SD i DA DTI parametru. S obzirom da su pojedini istraživači primetili da istovremena promena dva parametra (porast RD i pad FA) imaju tendenciju da ukažu na progresiju bolesti sa trendom porasta RD parametra, odnosno pada FA (116), a u nedostatku povišenog DA, možemo pretpostaviti da je obostrano oštećenje cingularnih vlakana uznapredovalo

karaktera na našem uzorku blage AB sa MMSE 23. U longitudinalnom praćenju bi svakako bilo od značaja videti da li bi ovi parametri i dalje rasli baš na ovom strateški značajnom limbičkom traktusu. Na sličan način može se sagledati višestruka DTI značajnost u regiji fascikulusa uncinatusa, na osnovu koje bismo mogli pretpostaviti da je u formi blage AB detektovano najranije oštećenje ovih puteva, s obzirom da je registrovan porast DA, bez porasta RD ili pada FA parametra. Ovakvim šablonom promene DTI parametara još jednom je istaknut značaj zahvaćenosti velikih puteva bele mase, jednog limbičkog i jednog asocijativnog, u bolestima AB kontinuuma.

Na osnovu svih višestrukih DTI značajnosti razlika između ispitivanih grupa, mogli bismo se osvrnuti na potencijalni mehanizam nastanka oštećenja bele mase mozga kod naših ispitanika. Imajući u vidu zahvatanje velikog broja projekcionih puteva, kao što su kapsula interna i korona radijata, kao i zahvaćenost tela korpusa kalozuma, a ne splenijuma i kolena korpusa kalozuma, ne možemo podržati model retrogeneze na osnovu naših rezultata, s obzirom da su svi navedeni putevi rano-mijelinizirajući (106; 108). Sa druge strane, oštećenja se uočavaju u strukturama bliskim mediotemporalnom lobusu, kao što su forniks, fascikulus uncinatus, cingulum i parahipokampalna cingularna vlakna, čime sa druge strane imamo podržavajuće činjenice za mogući model Wallerianove degeneracije u našem uzorku (104).

III DEO ISTRAŽIVANJA: KORELACIJE NEUROPSIHOLOŠKOG TESTIRANJA I DTI NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Našim istraživanjem je ispitivana populacija obolelih od AB i amnestičkog BKP-a korišćenjem široke palete neuropsiholoških testova, grupisanih u kognitivne domene, i neuroradiološkim DTI ispitivanjem na određenim putevima bele mase mozga. Svi kognitivni domenii su pokazali statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa, za razliku od ispitivanih puteva bele mase, kod kojih nije bilo značajne razlike na svakom putu, odnosno DTI parametru. Imajući te dve činjenice u vidu, u korelacionu analizu smo uključili samo puteve bele mase koji su pokazali značajnost na testu razlika između posmatranih grupa. Ovakav metodološki pristup je već primenjivan u DTI istraživanjima. Bosh i saradnici su identično dizajnirali korelacionu analizu (121), dok su Donaud i saradnici ispitivali korelacije svih traktusa samo sa neuropsihološkim testovima, koji su pokazali statistički značajnu razliku između grupa (117). Na ovaj način smo pokušali da utvrdimo da li je potvrđeno oštećenje kognitivnog domena povezano sa potvrđeno oštećenim putem bele mase kod obolelih ispitanika.

Nadalje, analizom literature iz oblasti DTI istraživanja AB i BKP patologije uočava se relativna nesrazmera između velikog broja studija koje ispituju samu metodu u odnosu manji broj onih koje ispituju povezanost metode i neuropsihološkog postignuća obolelih. Razlog za ovu pojavu delimično se može objasniti razvojem DTI metode u poslednjih 20 godina i pokušajem utvrđivanja najpouzdanije tehnike za detekciju oštećenja puteva bele mase. Takođe, DTI studije prosečno uključuju mali broj ispitanika, što može biti od presudnog značaja u statističkoj evaluaciji i ispitivanju povezanosti dve pojave. Dalje, određeni broj istraživanja nije ustanovio postojanje nijedne povezanosti DTI parametara i neuropsihološkog postignuća ispitanika (127; 128), dok su neke studije ustanovile samo pojedinačne povezanosti dve pojave (111; 121; 135; 137; 239). Čak su neka istraživanja ustanovila povezanost više DTI parametara sa više kognitivnih domena kod ispitivanja AB kontinuuma samo kada se oni posmatraju kao celovita grupa (zajedno AB pacijenti i zdravi ispitanici), za razliku od ispitivanja odvojenih grupa u istim radovima, gde nije uočena ni jedna korelacija (121; 126). Sa ciljem provere ovog metodološkog prisutpa, pre analize povezanosti DTI metode i kognicije po grupama, uradili smo korelacionu analizu na celom uzorku (svih 90 ispitanika zajedno) i dobili mnogo veći broj statistički značajnih korelacija u odnosu na rezultate koji su prezentovani u ovom radu. Pretpostavljamo da se razlog ove pojave nalazi u uzročno-posledičnoj povezanosti određenih puteva bele mase mozga sa kognitivnom funkcijom, bilo da je mozak zahvaćen bolešću ili ne, mada je i uticaj veličine ispitivanog uzorka od značaja, povećavajući statističku moć primenjenih testova.

Ako se osvrnemo na prisutpe ispitivanja povezanosti u dosadašnjoj lilteraturi, uviđa se takođe neujednačenost. Dok neki koriste Pirsonov odnosno Spirmanov koeficijent korelacije, drugi analiziraju povezanost upotrebom multiplih linalnih modela i regresionih analiza. U našoj studiji preseka smo se odlučili za korišćenje Pirsonovog koeficijenta linearne korelacije kod parametrijskih podataka, odnosno Spirmanovog koeficijenta kod neparametrijskih podataka, sa ciljem utvrđivanja postojanja i smera povezanosti dve pojave, koje podjedanko karakterišu BKP i AB sa dva različita aspekta gledanja, sa neuropsihološkog odnosno neuroradiološkog aspekta, a bez mogućnosti utvrđivanja predikcije.

KORELACIJE DOMENA PAMĆENJA I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Prvo smo analizirali korelacije nekoliko domena pamćenja sa DTI parametrima bele mase mozga. Kod obolelih od AB utvrđena je izolovana umerena korelacija povišenog RD parametra levog gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa sa oštećenjem u domenu Verbalno pamćenje. Ovaj

fascikulus se smatra velikim asocijativnim traktusom, koji povezuje orbitofrontalne i medijalno-frontalne delove sa parijetalnim i medijalnim okcipitalnim regionom. U novije vreme je postavljena sumnja u prirodu ovog vlakna sa mogućnošću da je ono ipak kratako projekciono vlakno koje povezuje talamus sa navedenim kortikalnim regijama (96). Bez obzira na preciznu anatomsku distribuciju, levostrano oštećenje funkcionalnosti ovog puta je povezano sa disnomijom odnosno anomijom i redukcijom spontanog govora (96). Takođe, novijim tehnikama MR mapiranja mozga je pokazano da je levi gornji frontalno-okcipitalni fascikulus uključen u neuronsku mrežu zaduženu za prizivanje informacije (241).

Kod pacijenata sa amnestičkim BKP veći broj puteva je statistički značajno korelirao umerenim intenzitetom sa domenom Verbalno pamćenje: forniks i levostrani putevi bele mase: fascikulus uncinatus, prednji krak kapsule interne, donji frontalno-okcipitalni fascikulus i kapsula eksterna, kao i pojedinačna zahvaćenost desnog fascikulusa uncinatusa. Oštećenje tela forniksa je koreliralo sa oštećenjem u domenu Verbalno pamćenje kod sva četiri DTI parametra. Forniks predstavlja deo Papezovog kruga i ima značajnu ulogu u pamćenju (242). Sličan rezultat našem je opisan u istraživanju Mielke i saradnika iz 2009. godine gde je FA parametar u regiji forniksa visoko korelirao sa RAVLT skorovima (A6 i A7), te je na ovaj način utvrđena povezanost neposrednog i odloženog prisećanja verbalnog sadržaja sa integritetom forniksa (114). Ista istraživačka grupa je 2012. godine objavila studiju u kojoj su sva četiri DTI parametra u regiji forniksa korelirala sa kompozitnim skorom pamćenja, sačinjenog od supskorova dva testa za procenu verbalnog i epizodičkog pamćenja (130). U nekim istraživanjima je čak ustanovljeno da je jača korelacija DTI mera u regiji forniksa sa domenom pamćenje, nego što je utvrđena sa globalnim kognitivnim skalama, kao što je ACE-R, što je objašnjeno funkcionalnom ulogom forniksa u procesu rekognicije (243). Povezanost levostranih puteva bele mase sa verbalnim pamćenjem je očekivana, s obzirom da su verbalne, odnosno jezičke funkcije dominantno lateralizovane u levoj hemisferi. U prvim DTI istraživanjima, koja su primenjivala ROI metodu, utvrđene su povezanosti domena pamćenje sa temporalnim lokalizacijama kod obolelih od BKP i kod zdravih ispitanika (102; 136). Vremenom su korišćene sve naprednije DTI tehnike, kao i sve detaljnije neuropsihološke baterije testova. Lui i saradnici su 2016. godine objavili rezultate ABA (eng. atlas-based analysis) DTI studije u grupi amnestičkog BKP-a u kojima je utvrđena povezanost porasta SD i RD parametara u regiji fascikulusa uncinatusa obostrano sa kompozitnim skorom pamćenje, koji su činili skorovi za procenu odloženog prisećanja verbalnog (RAVLT) i vizuelnog (ROCF) sadržaja (135), što je u saglasnosti sa našim rezultatim za obostranu lokalizaciju fascikulusa uncinatusa. Kod zdravih ispitanika je sprovedeno istraživanje gde su takođe registrovane korelacije pojedinačnih RAVLT

skorova (A1-A5, A6 i A7) sa MD i DA parametrima u regijama obostrano fascikulusa uncinatusa i parahipokampalnih cingularnih vlakana (131). Slično našem istraživanju, u TBSS DTI studiji iz 2017. godine kod obolelih od BKP-a utvrđena je povezanost prednjeg kraka kapsule interne obostrano sa ukupnim kompozitnim kognitivnim skorom, čiji su najveći deo činili supskorovi za procenu verbalnog pamćenja (244). U DTI studiji Kantarci-ja i saradnika iz 2011. godine opisuje se povezanost domena pamćenje i donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa kod zdravih osoba, čime je potvrđena uloga ovog traktusa u procesu pamćenja sa čime je u saglasnosti i naš rezultat povezanosti pamćenja i ovog traktusa kod obolelih od BKP-a (245). Sepulcre i saradnici su 2008. godine objavili rad koristeći novije MR tehnike mapiranja puteva bele mase mozga u kom su prikazali neuronsku mrežu zaduženu za verbalno deklarativno pamćenje (244). Prema ovim istraživačima, nju čine dominantno levostrano lateralizovana dva neuronska kruga. Prvi krug je nazvan temporo-talamo-frontalni, zadužen je za skladištenje novih informacija i upamćivanje i sačinjavaju ga cingulum, fascikuls uncinatus, donji fronto-okcipitalni fascikulus, prednji krak kapsule interne i talamus. Drugi neuronski krug, temporo-parijeto-frontalni, zadužen je za prizivanje informacija i čine ga takođe levostrano delovi prethodnog kruga, talamus, temporalni pol i prednji krak kapsule interne, kao i deo korpusa kalozuma i gornji frontalno-okcipitalni fascikulus. U odnosu na prikazanu šemu skladištenja i prizivanja verbalnog sadržaja u ovom radu, naši rezultati su u potpunoj saglasnosti kako za navedene lokalizacije tako i za očekivanu levostranu lateralizaciju.

Kod obolelih od AB su utvrđene višestruke korelacije domena Vizuelno pamćenje sa DTI parametrima na velikom broju puteva bele mase. Utvrđene korelacije su prema intenzitetu umerene do visoke i očekivanog su smera, odnosno oštećenje vizuelnog pamćenja se povezuje sa oštećenim putem bele mase. U ovim korelacijama se ističu sledeći traktusi: obostrano prednji krak kapsule interne, kapsula eksterna i zadnja korona radijata, obostrani cingulum, telo korpusa kalozuma, obostrano gornji i desnostrano donji frontalno-okcipitalni fascikulus i gornji longitudinalni fascikulus desno. Primećuje se blaža predominacija desnostranih lokalizacija u ovim korelacijama, što se može objasniti od ranije poznatom činjenicom da je desna hemisfera specijalizovana za vizuospcijalne funkcije. Takođe, veliki broj korelacija između više različitih puteva bele mase i oštećenog vizuelnog pamćenja podržava neuropsihološko stanovište da su psihološke funkcije difuzno reprezentovane u desnoj hemisferi, te manje oštećenje desne hemisfere ne mora biti praćeno velikim funkcionalnim deficitom, dok prostorno veće oštećenje, prati i značajna funkcionalna onesposobljenost. Razvojem neuroimidžing tehnika otvorio se čitav spektar ispitivanja puteva bele mase u fiziološkim i patološkim stanjima. Tako je ustanovljeno da se oštećenje gornjeg longitudinalnog fascikulusa desno može

povezati sa specijalnim neglektom, dok oštećenje desnog donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa dovodi do lošijeg vizuelnog pamćenja sa oštećenom rekognicijom, smetnjama u prostornim relacijama i simultanoj percepciji (96). Oba ova desno lateralizovana fascikulusa su i u našem istraživanju pokazala povezanost sa oštećenim vizuelnim pamćenjem. Oštećenje desnog cinguluma je povezano sa gubitkom pamćenja za prostorne odnose, dok obostrano oštećenje posterionog cinguluma može da dovede do amnezije sa zahvaćenom anterogradnom i retrogradnom komponentom (96), te se na ovaj način može objasniti i naš rezultat obostrane cingularne povezanosti sa vizuelnim pamćenjem kod AB pacijenata. Dalje, korpus kalozum je najveći snop vlakana, koji povezuje dve hemisfere integrišući sve više koritkalne funkcije, te ne iznenađuje naš rezultat da je oštećenje tela korpusa kalozuma praćeno lošijim postignućem na planu vizuelnog pamćenja. Ipak, u literaturi ne postoji konsenzus da li oštećenje samog korpusa kalozuma dovodi do smetnji pamćenja ili su pridružena vlakna forniksa odgovorno za registrovanje smetnji pamćenja (96). Oštećenje prednjeg kraka kapsule interne može da dovede do smetnji na planu pamćenja zbog prekinutih prednjih talamo-frontalnih i donjih talamo-limbičkih vlakana, koji su uključeni u procese pamćenja uopšte (96). Rezultat povezanosti vizuelnog pamćenja i kapsule eksterne se može objasniti anatomski gledano, s obzirom da kapsula eksterna u sebi sadrži vlakna tri velika asocijativna puta (gornji longitudinalni fascikulus, donji frontalno-okcipitalni fascikulus i fascikulus uncinatus), od kojih se dva povezuju sa oštećenim vizuelnim pamćenjem u našem radu (93).

Ipak, u literaturi koja se bavi ispitivanjem bolesti AB kontinuuma se nalazi značajno manje istraživanja posvećenih povezanosti izolovano vizuelnog pamćenja sa integritetom bele mase procenjenog DTI tehnikom. U ROI DTI studiji iz 2007. godine utvrđena je povezanost FA i RD parametra u parijetalnom lobusu sa testom vizuelnog pamćenja (102). U drugoj ROI DTI studiji utvrđena je značajna korelacija FA DTI parametra u regiji cinguluma i forniksa sa testom za procenu vizuelnog pamćenja, što je u saglasnosti sa našim nalazom povezanosti oštećenih obostranih cingularnih vlakana, na osnovu FA i RD parametara, sa domenom Vizuelno pamćenje (114). U TBSS DTI studiji iz 2017. godine kod obolelih od AB utvrđeno je nekoliko povezanosti ukupnog kompozitnog kognitivnog skora, u kom se nalazio i skor za procenu vizuelnog pamćenja, sa DTI parametrima, od kojih se sa našim rezultatima slažu povezanosti desnih prednje korone radijate i cingularnih vlakana (244). U radu Gyebnar-a i saradnika iz 2017. godine objavljena je pojedinačna korelacija testa za procenu vizuelnog pamćenja sa desnostrano lokalizovanom zadnjom koronom radijatom, kao što je utvrđeno u ovom radu (239).

Kod obolelih od BKP su utvrđene dve korelacije domena Vizuelno pamćenje sa DTI parametrima desnog fascikulusa uncinatusa i desnog donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa. Već je analizirana povezanost oštećenja donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa desno sa lošijim vizuelnim pamćenjem i oštećenom rekognicijom, dok se izolovano desnostrano oštećenje fascikulusa uncinatusa povezuje sa smetnjama u prizivanju epizodičkog pamćenja (96). Iako kod obolelih od BKP nije viđen veliki broj korelacija vizuelnog pamćenja sa velikim brojem oštećenih puteva kao kod AB, utvrdili smo povezanost dva strateški značajnija fascikulusa za vizuelno pamćenje.

Ispitivanjem povezanosti domena Neposredno upamćivanje i određenih puteva bele mase kod obolelih od AB istakli su se sledeći traktusi: obostrano prednji krak kapsule interne i gornji frontalno-okcipitalni fascikulus, levo cingularna vlakna i telo korpusa kalozuma. Prednji krak kapsule interne sadrži talamo-frontalna i talamo-limbička vlakna, koja su uključena u proces pamćenja (96), što potvrđuje i ranije analizirani model deklarativnog verbalnog pamćenja Sepulcre i saradnika u kom ovaj traktus ima značajnu ulogu u skladištenju upamćenog verbalnog sadržaja (241). Već je rečeno da levostrano oštećenje gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa dovodi do disnomije, koji je jedan od najznačajnijih kliničkih manifestanijca AB (96). Oštećenje levostranih cingularnih vlakana može dovesti do pada verbalnog pamćenja (96). Na osnovu navedenih literaturnih saznanja, možemo reći da su naši rezultati povezanosti neposrednog upamćivanja i ovih puteva bele mase kod AB u saglasnosti sa ranije ispitivanim funkcijama ovih fascikulusa.

Kod obolelih od AB, u ROI DTI studiji utvrđena je značajna korelacija FA DTI parametra u regiji cinguluma i forniksa sa supskorovima za procenu neposrednog upamćivanja dva različita testa, koja ispituju verbalno pamćenje, što je u saglasnosti sa našim nalazom povezanosti domena Neposredno upamćivanje sa FA DTI parametrom u regiji levog cinguluma (114). TBSS DTI istraživanjem iz 2019. godine kod obolelih od AB utvrđene su višestruke korelacije domena pamćenje, sačinjenog od supskorova neposrednog upamćivanja, odloženog prisećanja i rekognicije na više testova, sa velikim brojem puteva bele mase i na svim DTI parametarima, među kojima se nalaze većina naših utvrđenih korelacija domena Neposredno upamćivanje kod AB (izuzev korelacije sa gornjim frontalno-okcipitalnim fascikulom) (126). Ipak, tumačenje istraživanja Mayo i saradnika je metodološki zahtevno, s obzirom da su ove korelacije dobijene nakon objedinjenja dve ispitivane grupe zajedno (oboleli od AB i zdravi ispitanici zajedno), dok se sve povezanosti gube korelacionom analizom unutar pojedinih istraživačkih grupa. ROI DTI studija Kennedy-ja i saradnika je pokazala povezanost supskora za procenu neposrednog upamćivanja sa prednjim krakom kapsule interne kod zdravih ispitanika, dok su Kantarci i saradnici utvrdili povezanost domena pamćenje sa oštećenjem cinguluma

detektovanim VBA DTI tehnikom takođe kod zdravih osoba (135; 245). Na ovaj način DTI studije fiziološkog starenja potvrđuju naše rezultate za domen Neposredno upamćivanje.

Domen Neposredno upamćivanje je u grupi obolelih od BKP isključivo povezan sa obostranim fascikulusom uncinatusom. Ovaj nalaz je donekle neočekivan, s obzirom da se funkcionisanje ovog fascikulusa povezuje sa odloženim prisećanjem ranije naučenih informacija (96; 97). Ipak, prema predloženom modelu deklarativnog verbalnog pamćenja Sepulcre i saradnika, fascikulus uncinatus je uključen u neuronsku mrežu koja je zadužena za smeštanje informacija prilikom procesa pamćenja, te je naš rezultat u saglasnosti sa ovim istraživanjem (241). Analizom literature iz oblasti BKP-a, u DTI istraživanjima nisu registrovane studije koje su ispitivale povezanost izolovano testova za neposredno upamćivanje. Iako je funkcija fascikusa uncinatusa najviše vezana za prisećanje ranije upamćenih informacija (96), u studiji fiziološkog starenja Lancastera i saradnika nalazimo slične rezultate našima, gde je utvrđena povezanosti RAVLT skorova za neposredno upamćivanje sa SD i DA parametrima u regiji fascikulusa uncinatusa obostrano (131).

Testiranjem povezanosti domena Odloženo prisećanje i DTI parametara kod obolelih od AB utvrđene su statistički značajne, umerene korelacije, negativnog smera obostrano u prednjem kraku kapsule interne i levo gornjem frontalno-okcipitalnom fascikulusu, slično kao kod domena Neposredno upamćivanje. Prema modelu deklarativnog verbalnog pamćenja, prednji krak kapsule interne ima značajnu ulogu u prizivanju upamćenih informacija (241), tako da su naši rezultati u saglasnosti sa ovim modelom. Kako je već analizirano, disnomija je povezana sa oštećenjem levog gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa i kao značajan klinički simptom AB može se tumačiti u sklopu smetnji na planu prizivanja ranije upamćenog sadržaja, te je ovaj rezultat u saglasnosti sa literaturom iz navedene oblasti (96).

Kao i kod neposrednog upamćivanja, analizom literature iz oblasti DTI studija kod AB nije nađen veliki broj rezultata koja su utvrdila povezanost izolovanog odloženog prisećanja sa putevima bele mase. Huang i saradnici su 2007. godine testove odloženog prisećanja verbalnog sadržaja povezali su sa temporalnim oštećenjem bele mase kod obolelih od AB u ROI DTI studiji (102). Neka DTI istraživanja fiziološkog starenja nisu uspela da utvrde povezanost testova za odloženo prisećanje sa određenim putevima bele mase (137), dok su drugi istraživači najviše korelacija dobili upravo ispitujući odloženo prisećanje (RAVLT A7) kod zdravih ispitanika sa parahipokampalnim cingularnim vlaknima i fascikulusom uncinatusom obostrano (131), što kod nas nije utvrđeno. Poznata je uloga fascikulusa uncinatusa, parahipokampalnih cingularnih vlakana i forniksa u prizivanju ranije upamćenog sadržaja, što potvrđuje i prethodno navedena DTI studija fiziološkog starenja. S obzirom

da u našem radu nismo registrovali povezanost domena Odloženo prisećanje sa ovim putevima bele mase kod obolelih od AB, navodi nas na zaključak da su ovi putevi najverovatnije značajnije oštećeni u najranijem stadijumu obolelih od AB u odnosu na manje izražen ispad na planu odloženog prisećanja, pa zbog toga nije moguće uspostaviti korelacije ove dve pojave. Ovu pretpostavku potvrđujemo rezultatima dobijenih u grupi obolelih od BKP, u kojoj je najveći broj korelacija domena Odloženo prisećanje registrovan sa DTI parametrima upravo u regijama forniksa, levo fascikula uncinatusa i parahipokampalnih cingularnih vlakana. Takođe se registruju i korelacije sa donjim frontalno-okcipitalnim fascikulom levo, prednjim krakom kapsule interne levo i obostranom kapsulom eksternom.

Kao i kod domena Verbalno pamćenje, oštećenje tela forniksa na sva četiri DTI parametra je povezano sa domenom Odloženo prisećanje kod obolelih od BKP. Ovaj rezultat je kod amnestičkog BKP-a već opisan u istraživanju Mielke i saradnika iz 2012. godine gde su sva četiri DTI parametra u regiji forniksa korelirala sa kompozitnim skorom pamćenje, sačinjenog od supskorova odloženog prisećanja i neposrednog upamćivanja (130). Dalje, oštećenje fascikulosa uncinatusa levo povezuje se sa oštećenjem prisećanja epizodičnog pamćenja, te je naš rezultat povezanosti oštećenja levog fascikulosa uncinatusa i domena Odloženo prisećanje u saglasnosti sa literaturnim podacima (96). U istraživanju sprovedenom kod amnestičkog BKP-a, utvrđene su korelacije u regiji fascikulosa uncinatusa obostrano (FA, SD) sa kompozitnim skorom pamćenje, kojeg su sačinjavali supskorovi odloženog prisećanja dva različita testa, čime se još jednom potvrđuje ovaj rezultat našeg istraživanja (135). I kod zdravih starijih ispitanika ustanovljeno je postojanje korelacija RAVLT supskorova odloženog prisećanja sa dominantnim levostranim oštećenjem parahipokampalnih cingularnih vlakana (SD, RD, DA), sa čime se slažu i naši rezultati BKP grupe (131). Naš rezultat utvrđene korelacije oštećenog levog donjeg frontalno-okcipitalnog fascikula, kao i oštećene kapsule eksterne, u koju se anatomski ovaj fascikulus nastavlja, sa domenom Odloženo prisećanje se može objasniti saznanjima do kojih su došli Duffau i saradnici u svom radu ispitujući semantičko pamćenje. Naime, oni su utvrdili da je oštećenje upravo donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulosa odgovorno za semantičke parafazije, kojima su skloni pacijenti u ranoj fazi AB, a koje donekle možemo tumačiti iz ugla nemogućnosti prisećanja ranije upamćenog sadržaja smeštenog u strukturama semantičkog znanja i pamćenja (246). I na kraju, oštećenje prednjeg kraka kapsule interne levo povezano je sa oštećenjem odloženog prisećanja kod BKP, dok je kod AB oštećenje ovog domena povezano sa istim putem obostrano. S obzirom da smo već istakli ulogu talamo-frontalnih i talamo-limbičkih puteva u pamćenju, koji su deo prednjeg kraka kapsule interne, na osnovu ovih podataka i naših rezultata

možemo zaključiti da je i progresivno oštećenje ovog puta, od jednostrane zahvaćenosti u BKP stadijumu do obostrane u AB stadijumu bolesti, odgovorno za sve lošije prisećanje pacijenata kako bolest naređuje.

KORELACIJE DOMENA PAŽNJA I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Nadalje smo analizirali povezanosti domena Pažnja sa DTI parametrima puteva bele mase kod dve grupe obolelih. U AB grupi korelacije su bile umerene do visoke po intenzitetu i smer korelacije je odražavao povezanost oštećenja domena pažnje sa oštećenim putem bele mase. Kod obolelih od AB su se istakli obostrano prednji krak kapsule interne, prednja korona radijata desno, kapsula eksterna desno i telo korpusa kalozuma. U jednom ROI DTI istraživanju kod obolelih od AB utvrđeno je postojanje korelacije između TMT-A testa za procenu pažnje sa FA DTI parametrom u frontalnoj beloj masi mozga (111), koje je u saglasnosti sa našim rezultatom korelacija obostranog prednjeg kraka kapsule interne, prednje korone radijate i kapsule eksterne sa domenom Pažnja. Već je navedeno da je produžena pažnja posledica rada fronto-parijetalnih regiona desno (1), što potvrđuju i naši rezultati. Takođe, jedna DTI studija iz 2010. godine je ispitivala povezanost posebnih funkcionalnih sistema neophodnih za očuvano funkcionisanje pažnje, kao što su sposobnost održavanja produžene pažnje, selektivna pažnja i podeljena pažnja sa putevima bele mase i utvrdili su povezanost prednjeg kraka kapsule interne sa sposobnošću održavanja produžene pažnje, splenijum korpusa kalozuma sa očuvanom selektivnom pažnjom i sposobnost podeljene pažnje sa prednjom koronom radijatom, sa čim su u saglasnosti i naši rezultati, na osnovu čega se može zaključiti da oboleli od AB već u najranijoj kliničkoj fazi imaju oštećenje produžene, podeljene i selektivne pažnje (247).

Kod obolelih od BKP domen Pažnja je korelirao sa donjim frontalno-okcipitalnim fascikulusom levo i fascikulusom uncinatusom desno. U istraživanju Liu i saradnika iz 2017. godine kod obolelih od BKP je ustanovljena korelacija TMT testa sa FA parametrom levog donjeg longitudinalnog fascikulusa (235). Imajući u vidu da se donji longitudinalni i donji frontalno-okcipitalni fascikulus anatomske u posteriornim delovima bele mase mozga spajaju, na ovaj način možemo objasniti rezultat koji smo dobili za povezanost donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa levo sa domenom Pažnja. U nekim DTI istraživanjima vezanim za obolele od BKP i AB pažnja je ispitana zajedno sa EF korišćenjem objedinjenog skora. Tako je u radu sa dve grupe obolelih ustanovljeno postojanje korelacija sa kompozitnim skorom EF, koji je u sebi sadržao test TMT-A, sa desnim donjim frontalno-okcipitalnim

fascikulusom, dok je u našem istraživanju registrovana povezanost sa levim, uz podsećanje da su kompozitni skorovi našeg i ovog istraživanja značajno različiti u odnosu na druge testove koje su uključivali (118). U jednoj studiji sa amnestičkim BKP-om nalazimo sličan kompozitni skor našem, koji se sastojao od TMT-A skora i raspona brojeva napred, ali u ovom istraživanju nisu registrovane korelacije pažnje i puteva bele mase (135). Neočekivani rezultat u ovim korelacijama je nalaz desnog fascikulusa uncinatusa koji se pokazao povezanim sa domenom Pažnja, s obzirom da se fascikulus uncinatus zadužen za kognitivne funkcije pamćene i govor. Imajući u vidu da je u ovoj ispitivanoj grupi oštećenje fascikulusa uncinatusa povezano sa značajnim oštećenjem pamćenja, koje može da utiče na rezultat nekih od testova korišćenih za formiranje domena Pažnja, mišljenja smo da je ovo mogući razlog za pojavu ove statistički značajne korelacije.

KORELACIJE DOMENA GOVOR I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Domen Govor statistički značajno korelira sa određenim putevima bele mase u obe grupe obolelih. Kod obolelih od AB utvrđena je jedna korelacija domena Govor, dok se kod obolelih od BKP istaklo više korelacija domena Govor sa isključivo levostrano lateralizovanim putevima bele mase: gornji i donji frontalno-okcipitalni fascikulus, prednja i zadnja korona radijata, parahipokampalna cingularna vlakna, fascikulus uncinatus i splenijum korpusa kalozuma. Levostrana lateralizacija se objašnjava činjenicom da su jezičke funkcije dominantno lateralizovane u levoj hemisferi. Gornji frontalno-okcipitalni fascikulus ima značajnu ulogu u formiranju govora, odnosno produkciji govora, pa tako oštećenje levog fascikulusa može dovesti do: smetnji u započinjanju govora, transkortikalne motorne afazije, zbog prekinutih vlakana ka suplementarnoj motornoj arei, kao i do anomalije i redukcije spontanog govora (96). Donji frontalno-okcipitalni fascikulus je sastavni deo ventralne (semantičke) govorne mreže i njegovo oštećenje dovodi do nastanka semantičkih parafazija, čestog poremećaja govora kod obolelih od AB i BKP, na osnovu čega možemo i objasniti postojanje ovog poremećaja (96; 246). Oštećenje korone radijate može dovesti do dizartrije, s obzirom da motorni eferentni neuroni zaduženi za orofaringealne pokrete prolaze kroz kapsulu internu i koronu radijatu, te je i ovaj rezultat očekivan (96). Oštećenje splenijuma korpusa kalozuma može da dovede do aleksije, nemogućnosti čitanja, te je naš rezultat u saglasnosti sa prethodnim nalazima (96). Povezanost levog fascikulusa uncinatusa sa domenom Govor je takođe očekivani nalaz, s obzirom da je ovaj put deo ventralne (semantičke) govorne mreže i da je jedna od funkcija levog fascikulusa prizivanje semantičkih znanja iz strukture upamćenog (97).

Pregledom literature iz oblasti DTI istraživanja BKP i AB, nalazimo manji broj istraživanja koja su utvrdila značajne povezanosti izolovanog domena govora sa određenim putevima bele mase. Razlog se verovatno nalazi u različitom dizajnu studija, koncipiranju kompozitnih skorova za kognitivni domen govora i samoj DTI tehnici. Pojedini istraživači su sve kognitivne funkcije objedinili jedinstvenim kognitivnim kompozitnim skorom, kao što je to načinjeno u studiji Shima i saradnika, te su oba testa našeg domena Govor (BNT i fonemska fluentnost) deo ukupnog kompozitnog skora (244). U DTI istraživanju Donauda i saradnika je viđena korelacija gornjeg longitudinalnog fascikulusa sa skorom BNT kod obolelih od BKP (117), dok je u istraživanju Liu i saradnika iz 2016. godine kod obolelih od amnestičke forme BKP-a domen govora korelirao sa DTI parametrima levog fascikulusa uncinatusa, što je u saglasnosti sa našim rezultatima (135). U fiziološkom starenju na zdravoj populaciji utvrđena je korelacija verbalne fluentosti sa DTI parametrima parahipokampalnih cingularnih vlakana i u donjem fontalno-okcipitalnom fascikulusu (117; 137), što su rezultati i našeg istraživanja.

KORELACIJE DOMENA EGZEKUTIVNIH FUNKCIJA I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Kod obolelih od AB, oštećenje domena Egzekutivne funkcije je statistički značajno povezano sa oštećenjem prednjeg kraka kapsule interne obostrano i gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa obostrano. U grupi obolelih od BKP nisu registrovane statistički značajne korelacije. S obzirom da je domen Egzekutivne funkcije sačinjen od kratkih kognitivnih baterija za procenu oštećenja frontalne disfunkcije, dobijene korelacije sa prednjim delovima kapsule interne i fascikulusom, koji se proteže od frontalnog režnja put posteriorno, donekle je i očekivani nalaz. U istraživanju Chena i saradnika kod grupe obolelih od AB su utvrđene značajne korelacije postignuća na WCST testu za procenu EF sa oštećenjem u frontalnoj paraventrikularnoj beloj masi (132). Takođe, u istraživanju Huang-a i saradnika iz 2007. godine kod obolelih od AB utvrđena je povezanost frontalnih DTI parametara (FA, RD) sa TMT-B testom (102). Takođe, u studiji koja je ispitivala fiziološko starenje ustanovljena je povezanost testova za ispitivanje sposobnosti izmene seta sa DTI parametrima u regiji gornjeg frontalnog girusa (136). U većini drugih DTI istraživanja gde su ispitivane povezanosti egzekutivnih funkcija i puteva bele mase ili nisu utvrđene značajne korelacije ili su ispitivane na ograničenom broju puteva, među kojima nisu putevi, koji su se izdvojili u našoj korelacionoj analizi (121; 133; 248).

Između domena Mišljenje i DTI parametara su jedino u grupi obolelih od BKP-a registrovane statistički značajne korelacije. One su utvrđene na sledećim putevima: obostrano fascikulus uncinatus i levostrano lateralizovani donji i gornji frontalno-okcipitalni fascikulus. Levostrana lateralizacija ovih

korelacija je posledica dominacije leve hemisfere u prezentaciji verbalnih sadržaja. Fascikulus uncinatus i donji frontalno-okcipitalni fascikulus su deo ventralne (semantičke) govorne mreže, sa značajnom ulogom u prizivanju znanja iz semantičkih skladištenih struktura, čije oštećenje, kao što smo već istakli, može dovesti do semantičkih parafazija (96; 246). U istraživanju amnestičkog BKP-a Liu i saradnika iz 2016. godine test kategorijalne fluentnosti je bio deo kompozitnog skora govor, dok je test sličnosti bio deo kompozitnog skora EF (135) U ovom radu su utvrđene značajne korelacije između domena govor i levog fascikulusa uncinatusa. Slično, test kategorijalne fluentnosti je ispitivan u istraživanju obolelih od AB u okviru kompozitnog skora EF, gde je utvrđen veliki broj statistički značajnih korelacija sa različitim putevima bele mase, gde se nalaze fascikulus uncinatus i donji frontalno-okcipitalni fascikulus (126), kao i u našim rezultatima. U ispitivanju fiziološkog starenja utvrđena je povezanost domena govor, sačinjenog od testa kategorijalne fluentnosti i BNT skora, sa donjim longitudinalnim fascikulom i posteriornom cingulumom (245), što je delimično u saglasnosti sa našim rezultatima s obzirom na anatomske i funkcionalne bliskosti donjeg longitudinalnog fascikulusa sa donjim frontalno-okcipitalnim fascikulom.

Povezanost domena Radna memorija je kod obolelih od AB utvrđena sa sledećim putevima bele mase: obostrano prednji kark kapsule interne, desni frontalno-okcipitalni fascikulus i levo parahipokampalna cingularna vlakna. Slično našem istraživanju, kod zdravih starijih ispitanika je utvrđena povezanost prednjeg kraka kapsule interne i prefrontalnog korteksa sa radnom memorijom (136). Za adekvatno funkcionisanje radne memorije, neophodna je očuvanost integriteta tri odvojene neuronske mreže. Centralni egzekutivni sistem funkcioniše zahvaljujući funkcionalnosti prefrontalnog korteksa (249), sa čim su naši rezultati u saglasnosti, s obzirom na zahvaćenost obostrano prednjeg kraka kapsule interne. Za rad fonološke petlje zadužen je levostrano lokalizovani donji parijetalni režanj, dok je za rad vizuospacijalne konture neophodna široka neuronska mreža u desnoj hemisferi u regijama prefrontalno, premotorno, parijetalno i okcipitalno (249), sa čim se slaže naš rezultat vezan za jedan od značajnih asocijativnih puteva, desni gornji frontalno-okcipitalni fascikulus. S obzirom da je značajnija uloga gornjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa u vizuelnim aspektima kognitivnog procesiranja, može se pretpostaviti da je oštećenje ovog puta delimično odgovorno za oštećenje vizuospacijalne radne memorije kod obolelih od AB. Suprotno našim rezultatima, u istraživanju Teipel-a i saradnika iz 2015. godine ispitivana je radna memorija kod obolelih od BKP i AB kombinovanom DTI i fMRI tehnikom i ustanovili su da je lošije postignuće na testovima za ispitivanje radne memorije povezano sa smanjenom posteriornom i povećanom

anteriornom moždanom aktivacijom (250). Potrebna su dalja DTI istraživanja na planu radne memorije u ovoj grupi bolesnika.

Kod obolelih od BKP stepen oštećenja u domenu Radna memorija pokazao se povezanim sa oštećenjem sledećih puteva bele mase levostrano lokalizovanih: donji frontalno-okcipitalni fascikulus i kapsula eksterna, a koja objedinjuje u sebi tri asocijativna vlakna: donji frontalno-okcipitalni fascikulus, gornji longitudinalni fascikulus i fascikulus uncinatus (93). S obzirom da su za rad fonološke petlje neophodni sačuvani levostrani moždani regioni, možemo pretpostaviti da su kod obolelih od BKP smetnje u radnoj memoriji delimično porekla oštećenja verbalnog dela radne memorije. Takođe, pregledom literature kod obolelih od BKP nismo našli DTI istraživanja koja bi podržala naše rezultate. Ipak, ispitivanje DTI u drugim bolestima, kao i u drugim uzrastnim grupama, ukazuje da su ova dva asocijativna vlakna sastavni deo neuronske mreže zadužene za funkcionisanje radne memorije. Tako je u radu Walsh-a i saradnika kod obolelih od multiple skleroze ustanovljeno da je radna memorija zadužena za informacije o objektima zavisna od integriteta donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa (251). Takođe, DTI istraživanja sprovedena na pedijatrijskoj populaciji, sa ciljem ispitivanja povezanosti razvoja bele mase mozga kod dece sa razvojem verbalne odnosno vizuospacijalne radne memorije, utvrđeno je da u periodu od 4 do 11 godina dolazi do značajnog razvoja desno lokalizovanih donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa i fascikulusa uncinatusa, što je praćeno razvojem vizuospacijalne radne memorije (252). Kao što smo do sada nekoliko puta istakli, mnogi istraživači povezuju donji frontalno-okcipitalni fascikulus, ali i fascikulus uncinatus, sa funkcionisanjem semantičkog sistema (97; 253). U grupi BKP-a smo već komentarisali povezanosti fascikulusa uncinatusa i donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa u levoj hemisferi sa oštećenim domenima Govor i Mišljenje, čija je zajednička karakteristika oštećenje semantičkog sistema pamćenja. Na osnovu prethodno iznetog, možemo pretpostaviti da se objašnjenje dobijenih korelacija domena Radna memorija kod obolelih od BKP-a nalazi u oštećenju semantičke strukture pamćenja, koja je posledično odgovorna za lošiju radnu memoriju zaduženu za prepoznavanje objekata kod amnestičkog BKP-a.

KORELACIJE DOMENA VIZUOSPACIJALNE I VIZUOKONSTRUKCIONE SPOSOBNOSTI I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Poslednja u nizu ispitivanih kognitivnih funkcija bile su korelacije domena Vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti sa određenim putevima bele mase. Kod obolelih od AB one su utvrđene za sledeće puteve: prednji krak kapsule interne desno, gornji frontalno-okcipitalni fascikulus desno, put forniks-strija terminalis levo i tela korpusa kalozuma, dok se kod obolelih od BKP izdvojio samo put forniks-strija terminalis levo. DTI istraživanja kod AB pacijenata su utvrdila oštećenje vizuelnog puta od optičkog nerva pa sve do optičke radijacije (254), dok povezanosti vizuospacijalnih sposobnosti sa oštećenjem bele mase mozga nisu značajno registrovane u ovoj populaciji obolelih. Tako je u studiji Shima i saradnika iz 2017. godine ispitivana povezanost kompozitnog skora opšteg kognitivnog funkcionisanja, koji je u sebi sadržao i test za procenu vizuokonstrukcionih sposobnosti, sa putevima bele mase, gde je kod obolelih od AB utvrđena povezanost sa regijom forniks-strija terminalis levo, kao u našem istraživanju (244). U istom istraživanju je kod obolelih od BKP ustanovljen veći broj korelacija na velikom broju puteva bele mase, od kojih se kod nas istakao forniks-strija terminalis levo. U jednom DTI istraživanju kod obolelih od BKP ustanovljena je povezanost vizuospacijalnih sposobnosti sa splenijumom korpusa kalozuma, za razliku od naše studije gde je povezanost ustanovljena u regiji tela korpusa kalozuma (134). Dve DTI studije nisu ustanovile statistički značajne korelacije sa domenom vizuospacijalne sposobnosti (128; 135). U studiji fiziološkog starenja Kantarci-a i saradnika ustanovljena je povezanost vizuo-prostornog procesiranja sa integritetom forniksa, što je u saglasnosti sa našim rezultatima (245). Gornji frontalno-okcipitalni fascikulus ima značajnu ulogu u perifernom vidu, percepciji pokreta i vizuo-prostornom procesiranju (95), te je većina naših rezultata u saglasnosti sa podacima iz literature.

KORELACIJE TESTOVA DEPRESIVNOSTI I DTI PARAMETARA NEURORADIOLOŠKOG ISPITIVANJA

Na kraju smo ispitali povezanost depresivnosti, koja je procenjena pomoću dva instrumenta, sa određenim putevima bele mase. Isključivo smo utvrdili korelacije u grupi obolelih od BKP za oba testa. Oba testa su korelirala sa levim donjim frontalno-okcipitalnim fascikulusom i putem fornixstrija terminalis. Dodatno, BDI II je korelirao sa prednjim krakom kapsule interne desno, dok je HAM-D skor statistički značajno povezan i sa parahipokampalnim cingularnim vlaknima levo. Studija Li i saradnika ispitivala je oštećenje određenih puteva bele mase (cinguluma, korpusa kalozuma, forniksa i fascikulusa uncinatusa) kod tri grupe obolelih: izolovano BKP, izolovano depresija i udruženo BKP-depresija (138). Kada su grupe objedinili, dobili su da je stepen depresivnosti povezan sa integritetom parahipokampalnih cingularnih vlakana i forniksa, što je ustanovljeno i u našem istraživanju. Drugo istraživanje je ispitivalo ekstenzivnost mikrostrukturalnog oštećenja bele mase kod obolelih od izolovanog BKP u odnosu na udruženu BKP sa depresijom i ustanovili su da je šira mreža oštećenih puteva bele mase prisutan kod udruženih bolesti (255), time ukazujući na mogući razlog brže progresije obolelih od BKP u AB u slučaju komorbiditeta sa depresijom, kao i povezanost određenih puteva bele mase sa razvojem depresivnosti u bolestima AB kontinuuuma. Rezultat korelacije prednjeg kraka kapsule interne sa depresivnošću je očekivan, s obzirom da kroz ovu strukturu prolaze talamo-limbička i talamo-frontalna vlakna, čije oštećenje može dovesti do afektivnih poremećaja (96). S obzirom na oskudne podatke u literaturi na temu povezanosti depresije u bolestima AB kontinuuuma i mikrostrukturalnih promena bele mase mozga, osvrnuli smo se na meta-analizu DTI promena kod bolesnika sa izolovanom depresijom, koja je registrovala značajne regionalne razlike u DTI parametrima između zdravih i obolelih u regijama levog longitudinalnog fascikulusa i desnog frontalno-okcipitalnog fascikulusa (256). Na osnovu ove meta-analize i naših rezultata, možemo pretpostaviti da bi oštećenje i donjeg frontalno-okcipitalnog fascikulusa moglo biti odgovorno za razvoj depresivnosti kod obolelih od BKP, ali su potrebna dalja istraživanja u ovoj oblasti.

ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja su potvrdili većinu polaznih pretpostavki. Ustanovljeno je da:

1. Oboleli od BKP imaju lošije postignuće u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika u većini ispitivanih kognitivnih domena (vizuelno pamćenje, neposredno upamćivanje, odloženo prisećanje, govor, mišljenje i vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobosti).
2. Kod obolelih od BKP su više ispoljeni depresivni simptomi u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
3. Na planu poremećaja ponašanja, oboleli od BKP u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika imaju značajno viši ukupni NPI skor, kao zajedničku meru više različitih neuropsihijatrijskih simptoma. Kod obolelih od BKP je registrovana anksioznost i iritabilnost.
4. Nema razlike u proceni kvaliteta života u grupi obolelih od BKP i kontrolnoj grupi zdravih ispitanika.
5. Oboleli od AB imaju lošije postignuće u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika u svim ispitivanim kognitivnim domenima (verbalno pamćenje, vizuelno pamćenje, neposredno upamćivanje, odloženo prisećanje, pažnja, govor, egzekutivne funkcija, mišljenje, radna memorija, vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti).
6. Kod obolelih od AB su više ispoljeni depresivni simptomi u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
7. Na planu poremećaja ponašanja, oboleli od AB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika imaju značajno viši ukupni NPI skor, kao zajedničku meru više različitih neuropsihijatrijskih simptoma. Oboleli od AB su ispoljili sumanute ideje, halucinacije, agitaciju, euforiju, dezinhibiciju, iritabilnost i apatiju.
8. Oboleli od AB imaju značajno lošiji kvalitet života u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
9. Oboleli od BKP imaju istovremeno nižu FA i višu SD, RD i DA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika jedino u regiji forniksa.

10. Oboleli od AB imaju istovremeno nižu FA i višu SD, RD i DA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika u regijama desno prednjeg kraka kapsule interne, levog gornjeg longitudinalnog fascikulusa i forniksa.
11. Oboleli od AB se razlikuju od kontrolne grupe zdravih ispitanika u većini DTI parametara (FA, SD, RD, DA) na više od pola ispitivanih puteva bele mase: prednja i zadnja korona radijata, prednji krak kapsule interne, koleno i telo korpusa kalozuma, cingulum, kapsula eksterna, forniks, forniks-strija terminalis, gornji i donji frontalno-okcipitalni fascikulus, gornji longitudinalni fascikulus i fascikulus uncinatus.
12. Ni na jednom putu bele mase mozga nije uvrđena istovremena razlika pada FA i porasta SD, RD i DA između obolelih od BKP i obolelih od AB.
13. Oboleli od AB se razlikuju od obolelih od BKP na više DTI parametara (FA, SD, RD, DA) na određenim putevima bele mase mozga: prednja i zadnja korona radijata, prednji krak kapsule interne, telo korpusa kalozuma, kapsula eksterna, gornji i donji frontalno-okcipitalni fascikulus, gornji longitudinalni fascikulus i fascikulus uncinatus.
14. Rezultati mikrostrukturalnog oštećenja mozga u ovom istraživanju više idu u prilog modelu Wallerianove degeneracije, nego modelu retrogeneze, kao mehanizmu nastanka oštećenja bele mase mozga kod bolesti AB kontinuuma.
15. Kod obolelih od BKP registrovane su povezanosti mikrostrukturalnog oštećenja bele mase i oštećenja svih kognitivnih domena, izuzev domena egzekutivne funkcije. Oštećenje u domenu mišljenje je jedino u grupi BKP korelirao sa oštećenjem puteva bele mase mozga.
16. Kod obolelih od BKP utvrđene su višestruke korelacije domena verbalno pamćenje, odloženo prisećanje i govor sa mikrostrukturnim oštećenjem bele mase, u odnosu na obolele od AB, kod kojih se registruje manji broj korelacija navedenih domena sa oštećenim putevima bele mase mozga.
17. Kod obolelih od AB registrovane su povezanosti mikrostrukturalnog oštećenja bele mase mozga i oštećenja svih kognitivnih domena, izuzev domena mišljenje.
18. Kod obolelih od AB utvrđene su višestruke korelacije domena vizuelno pamćenje, neposredno upamćivanje, pažnja, radna memorija i vizuospacijalne i vizuokonstrukcione sposobnosti sa

mikrostrukturnim oštećenjem bele mase, u odnosu na obolele od BKP, kod kojih se registruje manji broj korelacija navedenih domena sa oštećenim putevima bele mase mozga.

19. Depresivnost je jedino u grupi BKP povezana sa oštećenjem levim donjim frontalno-okcipitalnim fascikulusom i levim putem fornixs-strija terminalis.

20. Kod obolelih od AB postoji veći broj značajnih povezanosti određenih kognitivnih domena sa mikrostrukturnim oštećenjem bele mase mozga u odnosu na obolele od BKP, dok je kod obe grupe obolelih većina značajnih korelacija umerene jačine.

Ovo istraživanje je pružilo doprinos prvo nacionalnoj naučnoj zajednici, kao prvo istraživanje iz oblasti AB na populaciji stanovnika Vojvodine. Svakako je doprinos pružen naučnoj zajednici šire sa rezultatima vezanim za mikrostrukturno oštećenja mozga u najranijim fazama bolesti AB kontinuuma, koji ukazuju da je neuronska mreža značajno oštećena u najranijim kliničkim fazama bolesti, ali i potencijalno potvrdila lokalizaciju fornixsa kao mogućeg prediktora progresije bolesti iz BKP stadijuma u klinički manifestnu AB. Najznačajniji rezultati ovog istraživanja jesu utvrđene povezanosti oštećenja kognitivnih domena sa oštećenjem puteva bele mase mozga, sa jedne strane pružajući potvrdu ranijim saznanjima o funkcijama određenih puteva, kao i utvrđujući puteve koji su najviše odgovorni za oštećenje određene kognitivne funkcije. Preporuka budućim istraživanjima iz obe oblasti su povećanje broja ispitanika, povećanje dijagnostičke verovatnoće primenom likvoroloških ili PET biomarkera, longitudinalno praćenje ispitanika, odnosno patohistološko ispitivanje postmortem.

LITERATURA

1. Pavlović D. Demencije klinička dijagnostika. Beograd: Kaligraf; 2008.
2. Svetska zdravstvena organizacija [Internet]. Ženeva: Svetska zdravstvena organizacija; 2019 [citirano 2019 februar 19]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2018;14(3):367-429.
4. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013;80:1778-83.
5. Republika Srbija. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije za 2017. godinu. Beograd: Elit medika; 2018.
6. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014;6:37-48.
7. Chene G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from midadult life. *Alzheimers Dement*. 2015;11:310-20.
8. Rocca WA, Mielke MM, Vemuri P, Miller VM. Sex and gender differences in the causes of dementia: A narrative review. *Maturitas*. 2014;79:196-201.
9. Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001;15:169-73.
10. Kochanek KD, Murphy SL, Xu JQ, Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2016;65:1-122.
11. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
12. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. 2008; 9.
13. Karch CM, Goate AM. Review Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015;77(1):43-51.
14. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999;53(9):1942-7.
15. Republika Srbija. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Alchajmerove bolesti. Klinički vodič 18/13. Beograd: Ministarstvo zdravlja; 2013.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.

18. Osuntokun BO, Ogunniyi AO, Lekwauwa GU, Oyediran AB. Epidemiology of age-related dementias in the Third World and aetiological clues of Alzheimer's disease. *Trop Geogr Med*. 1991;43(4):345-51.
19. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12(10):383-8.
20. Villareal DT, Morris JC. The diagnosis of Alzheimers disease. *Alzheimers Disease Review*. 1998;3:142-53.
21. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1995;38(4):643-8.
22. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 605–13.
23. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6: 131–44.
24. Ishiguro K, Ohno H, Arai H, Yamaguchi H, Urakami K, Park JM, et al. Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1999; 270(2): 91-4.
25. Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*. 1976; 99: 459–96.
26. Mesulam M. A horseradish peroxidase method for the identification of the efferents of acetyl cholinesterase-containing neurons. *J Histochem Cytochem*. 1976; 24: 1281–5.
27. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol*. 1974; 30: 113–21.
28. Hampel H, Mesulam M, Cuellar AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 1-17.
29. Mesulam MM. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2013; 521: 4124–44.
30. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J*. 1978; 2: 1457–9.
31. 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.
32. McKhann G, Knopman D, Chertkow H, Hyman B, Jack Jr. C, Kawas C. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–69.
33. Očić G. Klinička neuropsihologija. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012.
34. Janowsky JS, Carper RA, Kaze JA. Asymmetrical memory decline in normal aging and dementia. *Neuropsychologia*. 1996; 34:527-35.
35. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:365–74.

36. Fox N, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor M. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*. 1998;121:1631–9.
37. Saunders NLJ, Summers MJ. Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010; 32(4): 350–7.
38. Saunders NLJ, Summers MJ. Longitudinal Deficits to Attention, Executive, and Working Memory in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*. 2011; 25(2): 237–48.
39. Allardi S, Arnoldi R, Mitchell J, Nestor PJ, Hodges JR. Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. *Psychol Med*. 2006; 36: 507–15.
40. Weintraub S, Wicklund AH, et Salmon DP. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006171.
41. Gronwal D. Advances in the assessment of attention and information processing after head injury. In: Levin H. et al. (Eds). *Neurobihevioral recovery from head injury*. Oxford University Press: New York; 1987.
42. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzhemers disease. A critical review. *Brain*. 1999;122:383-404.
43. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Third edition. New York: Oxford University Press; 1995.
44. Benson DF, Ardila A. *Aphasia. A clinical perspective*. New York: Oxford University Press; 1996.
45. Pavlović D, Pavlović A. *Više kortikalne funkcije: Neuropsihologija i neurologija ponašanja*. Beograd: Orionart; 2016.
46. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Leach L, Freedman M. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998 Mar;4(2):137-43
47. Fisk JE, Sharp CA. Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(7): 874-90.
48. Kimberg DY, D Esposito M, Farah MJ. Frontal lobes: cognitive neuropsychological aspects. In: Feinberg TE, Farah MJ (eds). *Bihevioural neurology and neuropsychology*. New York: McGraw-Hill, 1997.
49. Baddley AD: *Working memory*. London: Oxford University Press, 1986.
50. Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(26):11073-8.
51. Broks P, Lines C, Atchison L, Challenor J, Traub M, Foster C, et al. Neuropsychological investigation of anterior and posterior cortical function in early-stage probable Alzheimer's disease. *Behav Neurol*. 1996; 9(3):135-48.
52. Razani J, Boone KB, Miller BL, Lee A, Sherman D. Neuropsychological performance of right- and left-frontotemporal dementia compared to Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(4):468-80.

53. Amieva H, Lafont S, Rouch-Leroyer I, Rainville C, Dartigues JF, Orgogozo JM, et al. Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(6):791-803.
54. Benoit M, Dygai I, Migneco O, Robert Ph, Bertogliati C, Darcourt J et al. Behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease: relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10:511-7.
55. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
56. Reisberg B, Ferris S, de Leon MJ et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res*. 1988; 15: 101-14.
57. Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist*. 1995; 1:326-344.
58. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56: 303-8.
59. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256: 240-6.
60. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
61. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
62. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014; 275: 214-28.
63. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 14-21.
64. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*. 2004; 16(2): 129-40.
65. Li L, Wang Y, Yan J, et al: Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J Neurol*. 2012; 259: 1303-11.
66. Apostolova LG, Cummings JL: Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25:115-26.
67. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase*. 2005;11(1):65-71.
68. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum*. 2016; 22(2): 404-18.
69. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

- workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 7(3): 280-92.
70. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS – ADRDA criteria. 2007; 6: 734-46.
71. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. 2010; 9: 1118-27.
72. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. 2014; 13: 614-29.
73. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's Disease: Definition, natural history and diagnostic criteria. 2016; 12: 292-323.
74. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016; 87(5): 539-47.
75. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(4):535-62.
76. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 1048–56.
77. Kinnunen KM, Cash DM, Poole T, Frost C, Benzinger TLS, Ahsan RL, et al. Presymptomatic atrophy in autosomal dominant Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Alzheimers Dement.* 2017; 14: 43–53.
78. Khan TK. An Algorithm for Preclinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. 2018; 12: 1-13.
79. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology.* 1990; 176, 439–45.
80. Stebbins GT et Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol.* 2009 ; 21(1): 39–49.
81. Gold BT, Johnson NF, Powell DK, et Smith CD. White matter integrity and vulnerability to Alzheimer's disease: Preliminary findings and future directions. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(3): 416–22.
82. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med.* 1996; 36: 893-906.
83. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:316-29.
84. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology.* 1996; 201:637-48.
85. Shimony JS, McKinstry RC, Akbudak E, Aronovitz JA, Snyder AZ, Lori NF, Cull TS, Conturo TE. Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology.* 1999; 212:770–84.

86. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002; 17:1429–36.
87. Westin CF and O'Donnell LJ. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22:185.
88. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage*. 2006; 32:1090–9.
89. Vasconcelos LG, Brucki SMD, Jackowski AP, Bueno OFA. Diffusion tensor imaging for Alzheimer's disease A review of concepts and potential clinical applicability. *Dement Neuropsychol*. 2009; 3(4):268-74.
90. Zhang B, Xu Y, Zhu B, et Kantarci K. The Role of Diffusion Tensor Imaging in Detecting Microstructural Changes in Prodromal Alzheimer's Disease. *CNS Neurosci Ther*. 2013; 20: 3–9.
91. Mito R, Raffelt D, Dhollander T, Vaughan DN, Tournier JD, Salvado O, et al. Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain*. 2018;141(3):888-902
92. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006; 31: 1487-505.
93. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PMC. *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier; 2005.
94. Ilić A, Blagotić M, Malobabić S, Radonjić V, Prostran M, Toševski J. *Anatomija centralnog nervnog sistema*. Beograd: Savremena administracija; 1990.
95. Nadich TP, Krayenbuhl N, Kollias S, Bou-Haidar P, Bluestone AY, et al. White matter. In Nadich TP, Castillo M, Cha S, et al. *Imaging of the brain*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 205-44.
96. Aralasmak A, Ulmer JL, Kocak M, Salvan CV, Hillis AE, Yousem DM. Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in literature. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(5):695-715.
97. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*. 2013;136:1692-707.
98. Braak H, Braak E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1998; 53: 127-40.
99. Zhang Y, Schuff N, Du AT, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain*. 2009; 132: 2579-92.
100. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*. 2001; 13:1174-85.
101. Cho H, Yang DW, Shon YM, et al. Abnormal integrity of corticocortical tracts in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 477-83.
102. Huang J, Friedland RP, Auchus AP. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28: 1943-8.

103. Nakata Y, Sato N, Nemoto K, et al. Diffusion abnormality in the posterior cingulum and hippocampal volume: correlation with disease progression in Alzheimer's disease. *Magn Reson Imaging*. 2009; 27: 347-54.
104. Štěpán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, Rulseh A, Hort J, Lisý J. Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurol Neurochir Pol*. 2012; 46(5): 462-71.
105. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2322.e5-18.
106. Bartzokis G, Lu PH, Mintz J. Human brain myelination and amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007; 3: 122-125.
107. Medina D, Urresta F, Gabrieli JDE, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*. 2006; 27: 663-72.
108. Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage*. 2009; 45: 10-6.
109. Lee DY, Fletcher E, Martinez O, et al. Vascular and degenerative processes differentially affect regional interhemispheric connections in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Stroke*. 2010; 41: 1791-7.
110. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol*. 1986; 19:253-62.
111. Sjobeck M, Elfgren C, Larsson E, Brockstedt S, Englund E, Passant U, et al. Alzheimer's disease (AD) and executive dysfunction. A case-control study on the significance of frontal white matter changes detected by diffusion tensor imaging (DTI). *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 50: 260-6.
112. Fellgiebel A, Wille P, Müller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 18: 101-8.
113. Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*. 2004; 14: 410-23.
114. Mielke MM, Kozauer NA, Chan KCG, et al. NeuroImage Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009; 46(1): 47-55.
115. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clark CR, Gordon E. Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 226-35.
116. Acosta-Cabronero J, Alley S, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Diffusion tensor metrics as biomarkers in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(11):e49072.
117. Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE, Menke RA, Gass A, Monsch AU, et al. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2011;55(3):880-90.

118. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin.* 2013;3:180-95.
119. Acosta-Cabronero J, Nestor PJ. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease: insights into the limbic-diencephalic network and methodological considerations. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:266.
120. Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, et al. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:742–6.
121. Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llonch R, Junqué C, Solé-Padullés C, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging.* 2012;33(1):61-74.
122. Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, Hashimoto K, Ueda S, Yasuno F, et al. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: a tractography-based analysis study. *Brain Res.* 2013;1515:12-8.
123. Acosta-Cabronero J, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133:529-39.
124. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage.* 2003;20:1714–22.
125. Aung WY, Mar S, Benzinger TL. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med.* 2013;5(5):427-40.
126. Mayo CD, Garcia-Barrera MA, Mazerolle EL, Ritchie LJ, Fisk JD4, Gawryluk JR. Relationship Between DTI Metrics and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:436.
127. Rémy F, Vayssière N, Saint-Aubert L, Barbeau E, Pariente J. White matter disruption at the prodromal stage of Alzheimer's disease: relationships with hippocampal atrophy and episodic memory performance. *Neuroimage Clin.* 2015 ;7:482-92.
128. Wai YY, Hsu WC, Fung HC, Lee JD, Chan HL, Tsai ML, et al. Tract-based spatial statistics: application to mild cognitive impairment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:713079.
129. Li Y, Feng F, Lin P, Huang ZG, Liu T, Zhou B. Cognition-related white matter integrity dysfunction in Alzheimer's disease with diffusion tensor image. *Brain Res Bull.* 2018;143:207-16.
130. Mielke MM, Okonkwo OC, Oishi K, Mori S, Tighe S. Fornix integrity and hippocampal volume predict memory decline and progression to AD. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(2): 105–13.
131. Lancaster MA, Seidenberg M, Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Durgerian S, et al. Diffusion Tensor Imaging Predictors of Episodic Memory Decline in Healthy Elders at Genetic Risk for Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016;22(10):1005-15.
132. Chen TF, Chen YF, Cheng TW, Hua MS, Liu HM, Chiu MJ. Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(11):3826-36.
133. Nowrangi MA, Okonkwo O, Lyketsos C, Oishi K, Mori S, Albert M, et al. Atlas-based diffusion tensor imaging correlates of executive function. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(2):585-98.

134. Allen JW, Yazdani M, Kang J, Magnussen MJ, Qiu D, Hu W. Patients with Mild Cognitive Impairment May be Stratified by Advanced Diffusion Metrics and Neurocognitive Testing. *J Neuroimaging*. 2019;29(1):79-84.
135. Liu D, Wang Z, Shu H, Zhang Z. Disrupted white matter integrity is associated with cognitive deficits in patients with amnesic mild cognitive impairment: An atlas-based study. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116648812.
136. Kennedy KM, Raz N. Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*. 2009; 47: 916-27.
137. Cremers LG, de Groot M, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: The Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2016;39:108-17.
138. Li W, Muftuler LT, Chen G, Ward BD, Budde MD, Jones JL. Effects of the coexistence of late-life depression and mild cognitive impairment on white matter microstructure. *J Neurol Sci*. 2014;338(1-2):46-56.
139. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21, 1078–85.
140. Rey A. *L'examen clinique en psychologie [Clinical tests in psychology]*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
141. Rey A. "L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique.(Les problems.)". *Archives de Psychologie*. 1941; 28: 215–85.
142. Osterrieth PA. "Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire". *Archives de Psychologie*. 1944; 30: 286–356.
143. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958; 8: 271-6.
144. Wechsler D. *Wechsler's Memory Scale – Revised (WMS – R), Manual*. The Psychological Corporation Inc., San Antonio, TX: Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
145. Berger J, Marković M, Mitić MM. *Priručnik za Vekslerov individualni test inteligencije*. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju Društva psihologa Srbije; 1991.
146. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston naming test*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
147. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(12): 1221-6.
148. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55(11): 1621-6.
149. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1981.
150. Hooper HE. *The Hooper Visual Organization Test manual*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1958.

151. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
152. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
153. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62.
154. Pavlović D. *Dijagnostički testovi u neuropsihologiji*. Beograd: Grafos-Beograd; 2003.
155. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44(12):2308-14.
156. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(6):457-63.
157. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *Aging Ment Health*. 1999; 5(1): 21-32.
158. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Terri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*. 2002;64(3):510-9.
159. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9(3), 179-86.
160. Ackerman P, Cianciolo, A. Cognitive, Perceptual Speed, and Psychomotor Determinants of Individual Differences during Skill Acquisition. *J Exp Psychol Appl*. 2000; 4, 259-90.
161. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6.
162. Jahanshad N, Kochunov PV, Sprooten E, Mandl RC, Nichols TE, Almasly L, et al. Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis: a pilot project of the ENIGMA-DTI working group. *Neuroimage*. 2013; 81:455-69.
163. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analysis of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage*. 2008; 39: 336-347.
164. Mitchell J, Arnold R, Dawson K, Nestor PJ, et Hodges JR. Outcome in subgroups of mild cognitive impairment (MCI) is highly predictable using a simple algorithm. *J Neurol*. 2009; 256: 1500–9.
165. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:916–24.
166. Warchol-Celinska E, Styczynska M, Prejbisz A, Przybylowska K, Chodakowska-Zebrowska M, Kurjata P, et al. Hypertension in Patients with Alzheimer's Disease - Prevalence, Characteristics and Impact on Clinical Outcome. Experience of one Neurology Center in Poland. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9(9):711-24.
167. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Halil M, Ulger Z, Yavuz BB, et al. Alzheimer's disease is associated with a low prevalence of hypertension. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 33: 6-10.

168. de Bruijn RFAG, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*. 2014; 12:130.
169. Rasmussen Eid H, Rosness TA, Bosnes O, Salvesen Ø, Knutli M, Stordal E. Smoking and Obesity as Risk Factors in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: The HUNT Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019; 9(1): 1–10.
170. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365: 1333–46.
171. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7: 108–14.
172. Kloppenborg RP, van den BE, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585: 97–108.
173. Exalto LG, Whitmer RS, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2012;47:858–64.
174. Ma F, Wu T, Miao R, Xiao YY, Zhang W, Huang G. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Dementia among Subjects with Diabetes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors with Five Years of Follow-up. *J Alzheimers Dis*. 2015; 43: 1441–49.
175. Reed B, Villeneuve S, Mack W, Decarli C, Chui HC, Jagust W. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol*. 2014, 71:195–200.
176. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2002, 155:487–95.
177. Zambon D, Quintana M, Mata P, Alonso R, Benavent J, Cruz-Sánchez F, et al. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 2010;123(3):267-74.
178. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16: 343–54.
179. Saito EK, Diaz N, Chung J, McMurtray A. Smoking history and Alzheimer's disease risk in a community-based clinic population. *J Educ Health Promot*. 2017; 6: 24.
180. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002; 359: 281-86.
181. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(4):540-6.
182. Belleville J: The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. *Nutrition*. 2002, 18:173–7.
183. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4240-8.
184. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP. Thyroid Function and the Risk of Alzheimer's Disease: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168(14): 1514-20.

185. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):905-11.
186. Modrego PJ. Depression in Alzheimer's disease. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(4):1077-87.
187. Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu X-C, Yu J-T, Tan L. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(2):189-198.
188. Bergem ALM, Engedal K, Kringlen E. The Role of Heredity in Late-Onset Alzheimer Disease and Vascular Dementia. A Twin Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(3):264-70.
189. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuan DW. Genetics of Alzheimers disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010; 23(4):213-27.
190. Cheung G, Clugston A, Croucher M, Malone D, Mau E, Sims A, et al. Performance of three cognitive screening tools in a sample of older New Zealanders. *Int Psychogeriatr*; 2015: 27(6), 981-9.
191. Salak-Đokić B. Prediktivna vrednost neuropsiholoških testova u dijagnostici blagog kognitivnog poremećaja i demencije [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2018. 138 p.
192. Estevez-González A, Kulisevsky J, Boltes A, Otermín P, et García-Sánchez C. Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18: 1021–8.
193. Meyer SRA, De Jonghe JFM, Schmand B, Ponds RWHM. Visual associations to retrieve episodic memory across healthy elderly, mild cognitive impairment, and patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2019;26(3):447-62.
194. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, Morrison A, Resnick SM, Zonderman AB, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*. 2003;60(7):1089-93.
195. Greenaway MC, Lacritz LH, Binegar D, Weiner MF, Lipton A, et Cullum CM. Patterns of Verbal Memory Performance in Mild Cognitive Impairment, Alzheimer Disease, and Normal Aging. *Cog Behav Neurol*. 2006;19:79–84.
196. Ivanoiu A, Adam S, Van der Linden M, Salmon E, Juillerat AC, Mulligan R, et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2005; 252: 47–55.
197. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Appl Neuropsychol Adult*. 2015; 23(1), 29–34.
198. Mandić-Stojmenović G. Kliničke, genetske i morfološke karakteristike bolesnika sa demencijom ranog početka [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2018. 227p.
199. Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, et Kawas C. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008; 14(2): 266–78.

200. Balthazar MLF, Martinelli JE, Cendes F, Damasceno BP. Lexical semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(3-A): 619-22.
201. Pereira FS, Yassuda MS, Oliveira AM, Forlenza OV. Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(6):1104-15.
202. Hsu YH, Huang CF, Lo CP, Wang TL, Yang CC, Tu MC. Frontal Assessment Battery as a Useful Tool to Differentiate Mild Cognitive Impairment due to Subcortical Ischemic Vascular Disease from Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis*. 2016; 42(5-6): 331-41.
203. Moorhouse P, Gorman M, Rockwood K. Comparison of EXIT-25 and the Frontal Assessment Battery for Evaluation of Executive Dysfunction in Patients Attending a Memory Clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:424-428.
204. Moreira HS, Costa AS, Castro SL, Lima CF, et Vicente SG. Assessing Executive Dysfunction in Neurodegenerative Disorders: A Critical Review of Brief Neuropsychological Tools. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 369.
205. Hart R, et Wade J. Divergent Thinking in Alzheimer's and Frontotemporal Dementia. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2006; 13(3-4): 281-90.
206. Economou A, Papageorgiou SG, Karageorgiou C, et Vassilopoulos D. Nonepisodic Memory Deficits in Amnesic MCI. *Cog Behav Neurol*. 2007;20:99-106.
207. Traykov L, Raoux N, Latour F, et al. Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cog Behav Neurol*. 2007; 20: 219-24.
208. Huntley JD, Howard RJ. Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25(2): 121-32.
209. Freeman RQ, Giovannetti T, Lamar M, Cloud BS, Stern RA, Kaplan E, et al. Visuoconstructional problems in dementia: Contribution of executive systems functions. *Neuropsychology*. 2000; 14(3): 415-26.
210. Ahmed S, Brennan L, Eppig J, Price CC, Lamar M, Delano-Wood L, et al. Visuoconstructional Impairment in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Appl Neuropsychol Adult*. 2005; 23(1), 43-52.
211. Calamia M, Bernstein JPK. Comparison of self-reported and informant reported depressive symptoms in an outpatient neuropsychology clinic sample. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(6):525-33.
212. Furukawa TA, Reijnders M, Kishimoto S, Sakata M, DeRubeis RJ, Dimidjian S. Translating the BDI and BDI-II into the HAMD and vice versa with equipercentile linking. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019; 14:1-13.
213. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):58-67.
214. Barua A, Ghosh MK, Kar N, Basilio MA. Prevalence of depressive disorders in the elderly. *Ann Saudi Med*. 2011;31(6):620-4.

215. Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA*. 1997;277(10):806-12.
216. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-83.
217. Bidzan M, Bidzan L, Bidzan-Bluma I. Neuropsychiatric symptoms and faster progression of cognitive impairments as predictors of risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1168-77.
218. Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, Korten E, Jaspers N, Senden B, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(2):99-105.
219. Hallikainen I, Koivisto AM, Paajanen T, Hiltunen A, Karppi P, Vanhanen M, et al. Cognitive and Neuropsychiatric Symptom Differences in Early Stages of Alzheimer's Disease: Kuopio ALSOVA Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2:209-18.
220. Chen C, Hu Z, Jiang Z, Zhou F. Prevalence of anxiety in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;236:211-21.
221. Bárrios H, Narciso S, Guerreiro M, Maroco J, Logsdon R, de Mendonça A. Quality of life in patients with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*. 2013;17(3):287-92.
222. Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(6):469-74.
223. Stites SD, Karlawish J, Harkins K, Rubright JD, Wolk D. Awareness of Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease Dementia Diagnoses Associated With Lower Self-Ratings of Quality of Life in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017;72(6):974-985.
224. Vogel A, Mortensen EL, Hasselbalch SG, Andersen BB, Waldemar G. Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(12):1132-8.
225. Marshall GA, Amariglio RE, Sperling RA, Rentz DM. Activities of daily living: where do they fit in the diagnosis of Alzheimer's disease? *Neurodegener Dis Manag*. 2012;2(5):483-91.
226. Wattmo C, Wallin ÅK. Early-versus Late-Onset Alzheimer Disease: Long-Term Functional Outcomes, Nursing Home Placement, and Risk Factors for Rate of Progression. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017;7(1):172-87.
227. Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, Könönen M, Hallikainen I, Gröhn H, et al. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2011;32(9):1558-71.
228. Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H, Fukusumi A, Myochin K, et al. Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the "tract of interest" by diffusion tensor tractography. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1040-5.
229. Nakata Y, Sato N, Abe O, Shikakura S, Arima K, Furuta N, et al. Diffusion abnormality in posterior cingulate fiber tracts in Alzheimer's disease: tract-specific analysis. *Radiat Med*. 2008;26(8):466-73.

230. Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, Medina L, Apostolova LG, Rodriguez Y, et al. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain*. 2007; 130:1767–76.
231. Clerx L, Visser PJ, Verhey F, Aalten P. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(2):405-29.
232. Rose SE, Janke AL, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(1):20-6.
233. Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage* 2006; 30:1010–20.
234. Mayo CD, Mazerolle EL, Ritchie L, Fisk JD, Gawryluk JR. Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2016;13:330-38.
235. Liu J, Liang P, Yin L, et al. White Matter Abnormalities in Two Different Subtypes of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170185.
236. Salat DH, Tuch DS, van der Kouwe AJ, et al. White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010;31:244–56.
237. Wang Z, Wang J, Zhang H, Mchugh R, Sun X, Li K, et al. Interhemispheric Functional and Structural Disconnection in Alzheimer's Disease: A Combined Resting-State fMRI and DTI Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126310.
238. Yu J, Lam CLM, Lee TMC. White matter microstructural abnormalities in amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis of whole-brain and ROI-based studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:405-16.
239. Gyebnár G, Szabó Á, Sirály E, Fodor Z, Sákovics A, Salacz P, et al. What can DTI tell about early cognitive impairment? - Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;272:46-57.
240. Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, et Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2003b; 54: 343–51.
241. Sepulcre J, Masdeu JC, Sastre-Garriga J, Goñi J, Vélez-de-Mendizábal N, Duque B, et al. Mapping the brain pathways of declarative verbal memory: Evidence from white matter lesions in the living human brain. *Neuroimage*. 2008;42(3):1237-43.
242. Douet V, Chang L. Fornix as an imaging marker for episodic memory deficits in healthy aging and in various neurological disorders. *Front Aging Neurosci*. 2015;6:343.
243. Rudebeck SR, Scholz J, Millington R, Rohenkohl G, Johansen-Berg H, Lee AC. Fornix microstructure correlates with recollection but not familiarity memory. *J Neurosci*. 2009; 29:14987–92.
244. Shim G, Choi KY, Kim D, Suh SI, Lee S, Jeong HG, et al. Predicting neurocognitive function with hippocampal volumes and DTI metrics in patients with Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Brain Behav*. 2017;7(9):e00766.
245. Kantarci K, Senjem ML, Avula R, Zhang B, Samikoglu AR, Weigand SD, et al. Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults with no dementia. *Neurology*. 2011;77(1):26-34.

246. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, et al. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*. 2005;128: 797-810.
247. Niogi S, Mukherjee P, Ghajar J, McCandliss BD. Individual Differences in Distinct Components of Attention are Linked to Anatomical Variations in Distinct White Matter Tracts. *Front Neuroanat*. 2010;4:2.
248. Bettcher BM, Mungas D, Patel N, Eloffson J, Dutt S, Wynn M, et al. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*. 2016;85:100-9.
249. Butter CR, Zeman AZ. Recent insights into impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain*. 2008;131(9):2243-63.
250. Teipel S, Ehlers I, Erbe A, Holzmann C, Lau E, Hauenstein K, et al. Structural Connectivity Changes Underlying Altered Working Memory Networks in Mild Cognitive Impairment: A Three-Way Image Fusion Analysis. *J Neuroimaging*. 2015;25(4):634-42.
251. Walsh M, Montojo CA, Sheu YS, Marchette SA, Harrison DM, Newsome SD, et al. Object working memory performance depends on microstructure of the frontal-occipital fasciculus. *Brain Connect*. 2011;1(4):317-29.
252. Krogsrud SK, Fjell AM, Tamnes CK, Grydeland H, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, et al. Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory-A longitudinal study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195540.
253. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*. 2010;46(5):691-9.
254. Nishioka C, Poh C, Sun SW. Diffusion tensor imaging reveals visual pathway damage in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(1):97-107.
255. Duffy SL, Paradise M, Hickie IB, Lewis SJ, Naismith SL, Lagopoulos J. Cognitive impairment with and without depression history: an analysis of white matter microstructure. *J Psychiatry Neurosci*. 2014; 39(2):135-43.
256. Murphy ML, Frodl T. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies shows altered fractional anisotropy occurring in distinct brain areas in association with depression. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2011;1(1):3.

PRILOZI 1

Prilog 1. Rezultati neuropsiholoških testova i kognitivnih domena u ispitivanim grupama (AB, BKP i KG): aritmetičke sredine, standardne devijacije i razlike među grupama

	AB		BKP		KG		AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	N	\bar{x} (st.dev.)	N	\bar{x} (st.dev.)	N	\bar{x} (st.dev.)	χ^2	p	W	p	W	p	W	p
MMSE- UkupniSkor	30	23.07 (2.32)	30	28.17 (1.62)	30	28.93 (1.48)	55.08	0.00	8.61	<0.01	9.03	<0.01	3.28	0.02
Domen- Verbalno pamćenje	30	-9.26 (5.25)	30	3.34 (6.92)	30	5.92 (4.41)	49.14	<.001	7.88	<.001	8.95	<.001	2.20	0.12
Domen- Vizuelno pamćenje	30	-9.02 (4.05)	30	1.84 (8.04)	30	7.19 (6.33)	49.74	<.001	7.19	<.001	9.14	<.001	3.78	0.01
Domen- Neposredno upamćivanje	30	-8.47 (4.75)	30	2.32 (5.85)	30	6.15 (4.56)	53.63	<.001	7.90	<.001	9.22	<.001	3.83	0.01
Domen-Odloženo prisećanje	30	-9.02 (4.07)	30	2.30 (7.29)	30	6.72 (5.03)	51.78	<.001	7.59	<.001	9.26	<.001	3.49	0.01
RAVLT A1	30	2.67 (1.56)	30	4.5 (1.78)	30	4.9 (1.56)	23.92	0.00	5.19	<0.01	6.39	<0.01	1.94	0.17
RAVLT A2	30	3.93 (1.62)	30	7 (2.11)	30	7.33 (1.081)	40.41	0.00	7.37	<0.01	8.09	<0.01	1.03	0.47
RAVLT A3	30	4.9 (2.11)	30	8.53 (2.33)	30	8.87 (2.18)	37.01	0.00	7.23	<0.01	7.57	<0.01	1.02	0.47
RAVLT A4	30	5.3 (2.05)	30	9.87 (2.78)	30	10.67 (2.01)	46.21	0.00	7.70	<0.01	8.74	<0.01	1.60	0.26
RAVLT A5	30	5.27 (2.13)	30	10.67 (2.39)	30	11.73 (2.18)	52.17	0.00	8.55	<0.01	8.88	<0.01	2.41	0.09
RAVLT A1-A5	30	22.07 (8.26)	30	40.57 (9.58)	30	43.5 (7.53)	48.56	0.00	8.14	<0.01	8.65	<0.01	2.18	0.12
RAVLT B1	30	2.9 (1.39)	30	5.2 (1.73)	30	5.73 (1.79)	33.93	0.00	6.70	<0.01	7.39	<0.01	1.64	0.25
RAVLT A6	30	1.67 (2.02)	30	8.53 (3.28)	30	8.77 (2.57)	52.87	0.00	8.70	<0.01	9.07	<0.01	0.73	0.61
RAVLT A7	30	0.97 (2.01)	30	7 (3.89)	30	8.47 (2.81)	47.25	0.00	7.66	<0.01	9.18	<0.01	1.84	0.19
RAVLT Rekognicija A	30	5 (3.45)	30	10.03 (4.46)	30	11.57 (3.08)	33.58	0.00	5.90	<0.01	7.89	<0.01	1.76	0.21
RAVLT Rekognicija B	30	1.83 (1.68)	30	6.03 (3.76)	30	6.77 (3.62)	33.65	0.00	6.42	<0.01	7.67	<0.01	0.74	0.60
ROCF- 3 Minuta	30	2.4 (3.16)	30	13.48 (6.61)	30	18.17 (7.27)	55.01	0.00	8.42	<0.01	9.19	<0.01	3.54	0.01
ROCF- 45 Minuta	30	1.28 (2.88)	30	12.97 (6.52)	30	17 (7.09)	57.13	0.00	9.09	<0.01	9.42	<0.01	3.03	0.03
Domen- Pažnja	24	-4.21 (4.62)	30	0.84 (5.05)	30	2.38 (3.79)	22.76	<.001	4.67	<.001	6.75	<.001	1.76	0.21
TMT-A	28	128.57 (69.91)	30	73.37 (31.27)	30	62.27 (21.36)	25.36	0.00	-5.28	<0.01	-6.75	<0.01	-1.74	0.22
Ponder mentalne kontrole	24	6.5 (3.40)	30	9.9 (3.56)	30	8.93 (3.31)	12.77	0.00	4.78	<0.01	3.65	0.01	-1.73	0.22
Indeks pažnje i koncentracije	29	87.20 (16.15)	30	98.93 (14.45)	30	102.3 (13.31)	13.96	0.00	3.87	0.01	5.06	<0.01	1.11	0.43
Brojevi- Verbalni raspon napred	29	5.38 (0.98)	30	6.07 (0.91)	30	6.17 (1.15)	9.85	0.01	3.90	0.01	3.81	0.01	0.43	0.76
Brojevi- Vizuelni raspon napred	29	5.07 (0.99)	30	5.33 (0.88)	30	5.47 (1.04)	2.89	0.24	1.89	0.18	2.24	0.11	0.38	0.79
VITI- Šifra	29	21.96 (14.20)	30	37.53 (8.17)	30	38.1 (11.66)	24.87	0.00	6.34	<0.01	5.87	<0.01	-0.09	0.95

	AB		BKP		KG		AB: BKP: KG		AB: BKP		AB: KG		BKP: KG	
	N	\bar{x} (st.dev.)	N	\bar{x} (st.dev.)	N	\bar{x} (st.dev.)	χ^2	p	W	p	W	p	W	p
Domen- Govor	30	-6.64 (7.25)	30	0.44 (6.75)	30	6.19 (4.28)	40.48	< .001	5.31	< .001	8.36	< .001	4.87	< .001
BNT- Ukupni skor	30	36.97 (11.92)	30	47.5 (9.86)	30	54.27 (4.75)	34.41	0.00	-7.11	<0.01	-8.69	<0.01	-1.28	0.37
Fonemska fluentnost- Prosek	30	9.38 (3.58)	30	12.31 (3.35)	30	14.28 (3.19)	23.21	0.00	4.15	0.00	6.49	<0.01	3.17	0.03
Domen- Egzekutivne funkcije	30	-6.46 (6.89)	30	2.01 (5.04)	30	4.67 (6.97)	34.16	< .001	6.67	< .001	7.33	< .001	1.92	0.17
EXIT-25- Ukupni skor	30	15.13 (5.37)	30	7 (4.82)	30	5.33 (3.38)	42.81	0.00	-7.11	<0.01	-8.69	<0.01	-1.28	0.37
FAB- Ukupni skor	30	12.4 (3.10)	30	16.53 (1.78)	30	16.67 (1.40)	38.65	0.00	7.43	<0.01	7.68	<0.01	0.09	<0.01
WCST- Broj kategorija	3	5 (3)	30	4.47 (2.01)	30	4.57 (2.03)	0.21	0.90	0.00	1.00	0.35	0.81	0.62	0.66
WCST- Tačni odgovori	3	77.33 (7.57)	30	68.6 (16.70)	30	69.9 (16.49)	0.87	0.65	-1.29	0.36	-1.15	0.42	0.41	0.77
WCST- Netačni odgovori	3	40 (15.09)	30	40.47 (26.75)	30	40.73 (26.69)	0.06	0.97	-0.40	0.78	-0.27	0.85	0.09	0.95
WCST- Pokušaji do uspostavljanja prve kategorije	3	17 (2.64)	30	28.83 (33.88)	30	21.9 (23.49)	0.91	0.64	-0.98	0.49	-1.48	0.30	0.55	0.70
WCST- Neuspeh u održavanju mentalnog seta	3	2.33 (0.57)	30	1 (1.2)	30	0.93 (1.02)	4.62	0.10	-2.68	0.06	-3.21	0.02	0.10	0.94
WCST- Procenat održavanja konceptualnog nivoa	1	75	30	56.977 (23.39)	30	54.84 (23.09)	0.81	0.67	-0.95	0.50	-1.42	0.31	-0.38	0.79
WCST- Persevarativni odgovori	3	42 (41.58)	29	27.10 (22.31)	30	30.53 (25.22)	0.77	0.68	-1.01	0.48	-0.62	0.66	0.92	0.51
WCST- Persevarativne greške	3	18.33 (8.02)	29	21.41 (16.07)	30	28.1 (21.78)	1.57	0.46	0.05	0.97	0.75	0.59	1.73	0.22
WCST- Neperseverativne greške	3	21.67 (7.09)	29	14.45 (9.17)	30	12.23 (9.01)	4.62	0.10	-2.29	0.11	-2.66	0.06	-1.69	0.23
TMT-B	28	145.75 (122.15)	30	126.2 (67.64)	30	129.1 (68.77)	0.77	0.68	-0.94	0.51	-1.22	0.39	0.05	0.97
Domen- Mišljenje	30	-7.78 (7.73)	30	1.45 (5.56)	30	6.37 (6.04)	40.59	< .001	6.15	< .001	8.05	< .001	4.52	0.00
Kategorijalna fluentnost	30	11.17 (3.74)	30	17.3 (5.27)	30	20.3 (5.48)	36.37	0.00	6.41	<0.01	7.78	<0.01	2.80	0.05
VITI- Sličnosti	30	12.57 (6.99)	30	20.65 (3.75)	30	23.43 (4.76)	36.95	0.00	6.23	<0.01	7.65	<0.01	3.81	<0.01
Domen- Radna memorija	29	-3.11 (8.59)	30	0.25 (7.85)	30	2.76 (6.89)	7.31	0.03	2.18	0.12	3.86	0.01	1.51	0.29
Brojevi- Verbalni raspon nazad	29	3.55 (0.87)	30	4 (1.17)	30	4.03 (0.96)	3.82	0.15	2.37	0.10	2.44	0.09	-0.09	0.95
Brojevi- Vizuelni raspon nazad	29	4.069 (0.84)	30	4.6 (0.93)	30	4.93 (0.74)	15.70	0.00	3.98	0.01	5.34	<0.01	1.39	0.33

	AB		BKP		KG		AB: BKP: KG		AB:BKP		AB:KG		BKP:KG	
	N	\bar{x} (st.dev.)	N	\bar{x} (st.dev.)	N	\bar{x} (st.dev.)	χ^2	p	W	p	W	p	W	p
Domen- Vizuospacijalne i vizuokonstrucione sposobnosti	29	-6.75 (8.81)	30	1.48 (4.43)	30	5.02 (4.45)	38.53	< .001	5.88	< .001	7.93	< .001	4.43	0.00
HVOT	29	12.65 (5.24)	30	20.03 (4.97)	30	22.27 (5.21)	36.94	0.00	6.41	<0.01	7.96	<0.01	2.57	0.07
VITI- Mozaik	30	15.53 (9.52)	30	25.67 (7.19)	30	30.03 (8.60)	29.02	0.00	5.69	<0.01	6.91	<0.01	2.66	0.06
ROCF- Kopija	30	24.72 (9.36)	30	30.5 (6.64)	30	32.017 (2.22)	13.60	0.00	4.07	0.00	4.88	<0.01	0.45	0.75

\bar{x} (st.dev.)- aritmetička sredina (standardna devijacija); χ^2 - hi kvadrat test; $p < 0,05$ - nivo značajnosti; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test); podebljani rezultati su statistički značajni na nivou $< 0,05$; MMSE- Mini mental status test; ACE-R- Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija (engl. Adenbrooks Cognitive Examination-Revised); RAVLT- Rejov test auditivog verbalnog učenja i pamćenja (engl. Rey Auditory Verbal Learning Test); ROCF- Rej-Osteritov test složene figure (engl. Rey Osterrieth Complex Figure Test); TMT-A/B- Test pravljenja traga forma A/B (engl. Trail making test A/B); VITI- Vekslerov individualni test inteligencije; BNT- Bostonski test imenovanja (engl. Boston Naming test); EXIT-25- Egzekutivni intervju-25 (engl. Executive Interview-25); FAB- Baterija za procenu frontalnih funkcija (engl. Frontal Assesment Batery); WCST- Viskonsin test sortiranja karata (engl. Wisconsin Card Sorting Test); HVOT- Huperov test vizuelne organizacije (engl. Hooper Visual Organization Test);