

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Tanja M. Stojković

PROSPEKTIVNA STUDIJA KOGNITIVNIH  
POREMEĆAJA U PARKINSONOVOJ  
BOLESTI: KLINIČKI, NEUROPSIHOLOŠKI I  
MORFOLOŠKI PREDIKTORI

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Tanja M. Stojkovic

PROSPECTIVE STUDY OF COGNITIVE  
IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE:  
CLINICAL, NEUROPSYCHOLOGICAL AND  
MORPHOLOGICAL PREDICTORS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

## INFORMACIJE O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Akademik Prof. dr Vladimir Kostić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Marina Svetel, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Marija Semnic, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

*Beskrajnu zahvalnost dugujem Prof. Dr Elki Stefanovoj, mom mentoru, za neiscrpnu podršku koja nikada nije izostala od mojih studentskih dana do danas, kako na profesionalnom, tako i na privatnom planu. Hvala što ste me uputili u čari neurologije i neuropsihologije i za svo znanje koje ste podelili sa mnom.*

*Posebnu zahvalnost dugujem Akademiku Prof. Dr Vladimiru Kostiću. Profesionalno odrastanje u njegovoj blizini, sada tačno deset godina unazad, bila je velika čast i privilegija. Direktno učiti od njega i raditi pod njegovim nadzorom bilo je od nemerljive vrednosti. Njegov uticaj na profesionalno i životno sazrevanje mlađih članova našeg tima prevelik je da se iskaže rečima.*

*Zahvaljujem se članovima tima Centra za poremećaje pamćenja Klinike za neurologiju: dipl. psihologu Biljani Salak Đokić, dipl. psihologu Veri Ilić, VMS Sanji Radojević na kolegijalnosti i podršci u našem svakodnevnom radu.*

*Zahvaljujem se članovima odeljenja za neurodegenerativne bolesti: Prof. dr Marini Svetel , Prof. dr Nataši Dragašević Mišković, Ass. dr Igoru Petroviću na bezrezervnoj stručnoj i prijateljskoj pomoći na koju sam uvek mogla da se oslonim.*

*Zahvaljujem se Elisi Canu i Federici Agosti na pomoći pri prvom i uzbuđljivom susretu sa neuroimidžingom.*

*Veliku zahvalnost dugujem mojim prijateljima koji su sa mnom “rasli” na IV kliničkom odeljenju: Ass. Dr Gorani Mandić Stojmenović, Ass. dr Vladani Marković, Ass. dr Aleksandri Tomić, Ass. dr Milici Ječmenici Lukić, dr Nikoli Kresojeviću i dr Ivi Stanković (hronološki). Ni pod kojim okolnostima ne bih mogla ni zamisliti bolje kolege od njih.*

*Zahvaljujem se svim učesnicima ovog istraživanja na strpljenju i dobroj volji da učestvuju.*

*Zahvalna sam mojoj porodici Biljani, Sanji i Elvisu na spremnosti da mi pomognu u svakom trenutku, na strpljenju i razumevanju.*

*Zahvaljujem se Jani, jer ona život čini lepšim.*

## SAŽETAK

**Uvod:** Kognitivni poremećaji predstavljaju važan nemotorni simptom Parkinsonove bolesti (PB) i značajno utiču na kvalitet života, prognozu bolesti i smrtnost obolelih. Prevalenca blagog kognitivnog poremećaja u PB (PB-BKP) procenjena je na 19-38%, u zavisnosti od primenjenih dijagnostičkih kriterijuma. U ranijim istraživanjima kod PB-BKP pacijenata najčešće su prijavljivani ispadi na planu egzekutivnih funkcija, pažnje i u vizuospacijalnom domenu, dok je primena najnovijih dijagnostičkih preporuka Radne grupe Društva za poremećaje pokreta, iz 2012. godine, ukazala na značajnu zastupljenost ispada u domenu pamćenja. Studije praćenja su pokazale da oko 80% pacijenata razvija demenciju (PBD) nakon 20 godina trajanja PB. Međutim, neki pacijenti godinama ostaju kognitivno očuvani, dok se kod drugih oštećenja kognicije javljaju ubrzo po postavljanju dijagnoze PB, a neurobiološki osnov ovog relativno stabilnog ili progresivnog toka nije sasvim jasan. Godine starosti, dužina trajanja PB, veća motorna onesposobljenost, depresija, apatija, halucinacije, poremećaji sna i ortostatska hipotenzija identifikovani kao prediktori PBD. Vaskularno opterećenje je, takođe, povezivano sa kognitivnim oštećenjima u PB, a poslednjih godina posebno je aktuelno ispitivanje vaskularnih faktora rizika koji se mogu modifikovati. Nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance (MR) moguće je ustanoviti stepen i distribuciju atrofije moždane kore, kao pokušaj „in vivo“ mapiranja promena u centralnom nervnom sistemu koje leže u osnovi kognitivnih poremećaja u PB. Kod PB-BKP pacijenata ustanovljena je atrofiya temporalnog, parijetalnog i frontalnog korteksa, dok su PBD pacijenti akumulirali difuzne kortikalne promene u frontalnim, temporalnim, parijetalnim i okcipitalnim režnjevima. Prospektivne studije koje su se bavile ovom problematikom, na većem broju ispitanika, su retke.

**Ciljevi:** a) utvrditi učestalost i tip kognitivnih poremećaja u našoj grupi pacijenata obolelih od PB; b) ispitati demografske i kliničke karakteristike pacijenata kod kojih postoje PB-BKP i/ili PBD u poređenju sa PB pacijentima kod kojih se ne beleže kognitivni poremećaji; c) utvrditi učestalost PB pacijenata kod kojih se, tokom perioda praćenja od četiri godine, beleži kognitivno pogoršanje, definisano kao prelazak iz stanja očuvane kognicije u stadijum PB-PBK i/ili razvoj PBD; d) definisati demografske i kliničke prediktore kognitivnog pogoršanja u PB; e) ispitati specifičnosti obrazaca istanjenja moždane kore povezanih sa kognitivnim pogoršanjem u PB.

**Materijal i metode:** U studiju je uključeno 133 konsekutivnih pacijenata kod kojih je postavljena klinička dijagnoza PB, prema važećim dijagnostičkim kriterijumima. Istraživanje jednim delom je imalo karakteristike studije preseka, dok je drugim delom predstavljalo prospektivnu kohortnu studiju. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim karakteristikama bolesnika korišćen je unapred dizajniran semistrukturisan upitnik. Svi ispitanici su prošli i detaljno kliničko, neuropsihološko i radiološko ispitivanje (magnetna rezonanca, MR). Stadijum PB određivan je pomoću Hoehn i Yahr skale (HY). Procena motorne onesposobljenosti vršena je Unifikovanom skalom za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta (MDS-UPDRS) i preračunati su i motorni skorovi za detaljniju procenu bradikineze, rigiditeta, aksijalnih simptoma, tremora i posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda. Prisustvo freezinga pri hodu procenjivano je posebno dizajniranom (FOG) skalom. Prema preporukama iz literature pacijenti su podeljeni na tremor dominantnu (TR-dom) i formu bolesti kojom dominiraju posturalna nestabilnost i poremećaji hoda (PIGD-dom). Dijagnoze PB-BKP i PBD postavljane su na osnovu važećih kriterijuma. Kod svakog pacijenta na nultoj poseti uzorkovana je i periferna krv, radi određivanja apolipoprotein-e (APOE), katehol-o-metil transferaze (COMPT) i genotipa neurotrofnog faktora mozga (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Prisustvo psihijatrijskih simptoma u okviru PB procenjivano je Hamiltonovim skalama za procenu depresivnosti i anksioznosti (HDRS i HARS, redom), kao i skalom apatije (SA). Kod svakog pacijenta procenjen je stepen vaskularnog rizika pomoću odnosa individualnog i normalizovanog Framingham General Cardiovascular Disease Risk Skora (FR skor). Učestalost nemotoronih simptoma PB procenjivana je Upitnikom za nemotorne simptome, a učestalost i težina halucinacija procenjivani su uz pomoć korespondentnog pitanja MDS-UPDRS skale (pitanje 1.2). Pacijenti koji na nultoj poseti nisu bili dementni uključeni su u prospektivno praćenje. Kod ovih pacijenata su na prvoj, drugoj i četvrtoj godini ponovljene sve mere sa nulte posete, osim genetskih analiza. U zavisnosti od promene kognitivnog statusa tokom vremena definisan je kognitivni ishod i identifikovane su tri grupe od interesa - pacijenti koji tokom studije ostaju kognitivno očuvani (PBks), pacijenti koji tokom studije prelaze iz stadijuma normalne kognicije u stadijum PB-BKP i pacijenti koji tokom studije razvijaju demenciju. Krajnji ishod prospektivne studije bio je konverzija u demenciju i u tom slučaju je praćenje prekidano. Opterećenje lezijama bele mase mereno je Jim softverskim paketom (Version apse Systems, Northants, UK; <http://www.xinapse.com>). Izmereni su volumeni hiperintenziteta bele mase (HBM) u celom mozgu i u frontalnom režnju. Za analizu topografske distribucije izmena na nivou sive mase mozga, kao i stepena njihove progresije, korišćena je nekonvencionalna metoda MR, procena debljine korteksa vertex-by-

vertex analizom. MR analiza obavljena je na većem uzorku od 153 PB bolesnika, koji su prošli iste demografske, kliničke i neuropsihološke mere kao i osnovni uzorak. Među njima identifikovane su, takođe, tri grupe od interesa, definisane prema kognitivnom ishodu (PBks, PB-BKPk i PBDk) koje su bile uparene prema godinama starosti i polu, na kojima su poređene promene u debljini kore mozga na nultoj poseti i tokom vremena.

**Rezultati:** U studiji preseka, uz korišćenje najstrožije pragovne vrednosti od  $-2SD$ , 46,9% pacijenata je ispunjavalo kriterijume za dijagnozu PB-BKP, dok je 17,7% bilo dementno. Najčešće je bio zastupljen PB-BKP u mutliplim kognitivnim domenima. PB-BKP i PBD pacijenti bili značajno stariji od pacijenata sa očuvanim kognitivnim funkcijama, dok su starije godine početka, duže trajanje PB i niži stepen edukacije bili povezani samo sa demencijom. Kod kognitivno oštećenih pacijenata, PB se karakterisala većom motornom onesposobljenošću sa češćom pojavom halucinacija i izraženijim nemotornim simptomima. Dementni pacijenti imali su i izraženije simptome depresivnosti i apatije u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom. Uočene su i izvesne motorno-kognitivne veze, međutim jedino je težina aksijalnih motornih simptoma bila povezana sa neuropsihološkim učinkom u svim ispitanim kognitivnim domenima i ujedno motorna mera koja je razdvajala pacijente sa blagim kognitivnim poremećajem i demencijom. Procenjeno je da visok vaskularni rizik postoji kod 67,7% pacijenata naše kohorte i pored veće učestalosti kognitivnih poremećaja u ovoj grupi pacijenata zabeležena i značajnija motorna onesposobljenost, pre svega na merama bradikinezije i aksijalnih simptoma, uključujući i posturalnu nestabilnost, poremećaje hoda i freezing. Hipertenzija se izdvojila kao najznačajni vaskularni komorbiditet u PBD grupi. Pored toga, nađeno je da je u ovoj grupi volumen hiperintenziteta bele mase u celom mozgu značajno veći nego kod kognitivno očuvanih PB pacijenata, i ove promene bele mase bile su povezane sa aksijalnim motornim simptomima, posturalnom nestabilnošću, poremećajima hoda, freezingom, kao i deficitima pažnje. Od ukupno 107 pacijenata koji su započeli prospektivnu studiju kod njih 90 je mogao biti određen kognitivni ishod posle četiri godine i među njima samo 15 (16,66%) pacijenata ostalo je kognitivno očuvano, dok je 31 pacijent (34,44%) razvio demenciju. Posmatrajući karakteristike PB na samom početku studije (na nultoj poseti) primećeno je da su pacijenti koji su razvili demenciju bili stariji, duže bolovali od PB, uz veći stepen motorne onesposobljenosti, češće halucinacije i nemotorne simptome. Kognitivno pogoršanje češće je beleženo kod pacijenata sa visokim vaskularnim rizikom na nultoj poseti. Progresija simptoma PB nije bila ujednačena u grupama pacijenata koje su definisane prema kognitivnom ishodu. Motorni simptomi su se u većoj meri pogoršavali kod pacijenata koji

ostaju kognitivno očuvani ili razvijaju PB-BKP, dok je pogoršanje aksijalnih simptoma bilo karakteristično za grupu pacijenata koji razvijaju demenciju. Pacijente koji razvijaju blagi kognitivni poremećaj tokom studije karakterisalo je i pogoršanje simptoma anksioznosti. Grupe PBks i PB-BKPk pacijenata značajno su se razlikovale prema promenama skorova na testovima za procenu pamćenja, kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija. PB-BKPk i PBDk grupu odvajale su promene na testovima za procenu pažnje i vizuelno-prostornih funkcija. Kao klinički prediktori konverzije u demenciju, nezavisno od godina starosti, dužine trajanja PB i stepena edukacije, u našoj kohorti izdvojile su se: mere za ocenu bradikineze i freezinga, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali, stadijum bolesti, mere depresivnosti i anksioznosti, učestalost nemotornih simptoma i težina halucinacija. Uzimajući u obzir sve neuropsihološke mere, u najvećem riziku od PBD bili su pacijenti sa lošijim učinkom u domenu pažnje (TMT-A test) na nultoj poseti. Primećeno je da pacijenti koji tokom studije razvijaju kognitivne poremećaje, već na nultoj poseti, pokazuju veći stepen istanjenja korteksa u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom, pre svega u parijeto-temporalnim regionima. Dok su tokom vremena PB-BKPk pacijenti pokazivali akumulaciju kortikalnih promena u fronto-parijetalnim regionima, kod PBDk pacijenata oštećenja su se akumulirala u posteriornim kortikalnim regionima uz afekciju i medijalnih temporalnih struktura i cingulatnog girusa. Poređenjem promena u debljini korteksa tokom perioda praćenja zabeleženo je da kod pacijenata koji prelaze iz stanja očuvane kognicije u stanje PB-BKP postoji difuznije i izraženije oštećenje korteksa u frontalnim, temporalnim i okcipitalnim regionima, dok kod PBD konvertera ove promene zahvataju specifične parijeto-temporalne regione.

**Zaključci:** Kognitivni poremećaji su čest nemotorni simptom PB i povezani su sa ozbiljnijim i pretežno aksijalnim motornim oštećenjem. Kod PBD pacijenata nalazimo i izraženije psihijatrijske simptome, pre svega apatiju i depresiju. Vaskularno opterećenje, bilo u vidu vaskularnih faktora rizika koji se mogu modifikovati, bilo u vidu HBM, povezano je sa poremećajima kognicije u PB. Većina PB pacijenata pokazuje progresiju kognitivnih poremećaja tokom vremena. Mere za ocenu bradikineze i freezinga, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali, stadijum bolesti, mere depresivnosti i anksioznosti, učestalost nemotornih simptoma, težina halucinacija izdvajaju se kao prediktori PBD, nezavisno od godina starosti, trajanja PB i godina edukacije. Istanjenje korteksa kod pacijenata koji razvijaju kognitivne poremećaje tokom perioda praćenja najizraženije je u specifičnim temporo-parijetalnim regionima. Specifični obrasci istanjenja kore mozga mogu se razmatrati kao potencijalni biomarker kognitivnog propadanja u PB.



Ključne reči: Parkinsonova bolest, blagi kognitivni poremećaj u Parkinsonovoj bolesti, demencija u Parkinsonovoj bolesti, vaskularni faktori rizika, multimodalno magnetno-rezonantno snimanje mozga, hiperintenziteti bele mase, istanjenje korteksa.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

## ABSTRACT

**Introduction:** Cognitive disorders are one of the most important non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD), with significant impact on quality of life, prognosis and mortality. The prevalence of mild cognitive impairment (PD-MCI) is estimated at 19-38%, depending on the applied diagnostic criteria. In previous PD-MCI studies, executive dysfunctions, attention and visuospatial deficits were most frequently reported, while the application of the latest Movement Disorders Society Task Force, diagnostic recommendations, from 2012., pointed out to the significance of memory impairment. Prospective studies have shown that about 80% of patients develop dementia (PDD) after 20 years of PD duration. However, some patients remain cognitively intact for years, while others develop cognitive impairment soon after PD diagnosis, and the neurobiological basis of this relatively stable or progressive course is not entirely clear. Age, PD duration, increased motor disability, depression, apathy, hallucinations, sleep disorders and orthostatic hypotension have been identified as PDD predictors. Vascular burden has also been associated with cognitive impairment in PD and, in recent years, examination of vascular risk factors that can be modified is particularly important. Unconventional magnetic resonance imaging (MR) technics can determine the degree and distribution of cortical atrophy as an attempt of "in vivo" mapping of central nervous system changes that underlie cognitive deterioration in PD. In PD-MCI patients, atrophy of temporal, parietal and frontal cortex was established, while PDD patients accumulated extensive cortical changes in the frontal, temporal, parietal and occipital lobe. Prospective studies addressing this issue, on a large number of patients, are rare.

**Objectives:** a) to examine the frequency and profile of cognitive disorders in our PD cohort; b) to examine clinical associated with PD-MCI and PDD; b) to determine the frequency of PD patients with signs of cognitive deterioration during a four-year follow-up, defined as PD-MCI and/or PDD conversion; c) to define clinical predictors of cognitive deterioration in PD; d) to investigate specific patterns of cortical damage associated with cognitive decline in PD.

**Material and methods:** The study included 133 consecutive patients diagnosed according to the current clinical criteria for PD. The research partly had the characteristics of the cross-section study, while the other part was a prospective cohort study. A pre-designed semi-structured questionnaire was used to collect data on sociodemographic characteristics of patients. All patients underwent detailed clinical, neuropsychological and radiological

examination (magnetic resonance imaging, MRI) at baseline visit and at year one, two and four. The stage of PD was determined using the Hoehn and Yahr scale (HY). The assessment of motor disability was performed by the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and motor scores were also calculated for more detailed assessment of bradykinesia, rigidity, axial motor symptoms, tremor, and postural instability and gait disorders. The presence of freezing of gait was assessed by a specially designed questionnaire (FOG). According to recommendations from the literature, patients were divided into a tremor dominant (TR-dom) and a form of disease dominated by postural instability and gait disorders (PIGD-dom). Diagnosis of PD-MCI and PDD was based on valid diagnostic criteria. For each patient, peripheral blood was also collected for the purpose of determining apolipoprotein (APOE), catechol-o-methyl transferase (COMPT) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genotype. The presence of psychiatric symptoms within PD was evaluated by Hamilton's rating scales depression and anxiety (HDRS and HARS, respectively), as well as the apathy scale (AS). For each patient, vascular risk was assessed by the ratio of individual and normalized Framingham General Cardiovascular Disease Risk Scores (FR score). The frequency of non-motor symptoms of PD was assessed using Non-motor symptoms questionnaire, and the frequency and severity of hallucinations was assessed using the corresponding MDS-UPDRS question (question 1.2). Patients who were not demented at baseline were included in the follow-up. In these patients, all measures from baseline were repeated at year one, two and four except for genetic analysis. Depending on the change in cognitive status over time, a cognitive outcome has been determined and three interest groups were formed: patients who remain cognitively preserved throughout the study (PDcs), patients who transition from the stage of normal cognition to the stage PD-MCI (PD-MCIc) and patients who develop dementia during the study (PDDc). The final outcome was a conversion to dementia, and in that case, follow-up was stopped. Whole brain white matter lesions (WML) volume was measured using a thresholding segmentation technique implemented in the JIM software package (version 6.0; <http://www.xinapse.com>). Frontal WML load was also obtained. The MRI study of progression of brain gray matter atrophy was performed on a larger sample of 153 PD patients, who underwent the same demographic, clinical and neuropsychological measures as the basic patients sample and were classified according to the cognitive outcome after four years of follow up. The analysis was finally performed between three age and gender matched patients groups (PDcs, PD-MCIc and PDDc). Changes in cortical thickness at baseline and over time were investigated.

**Results:** In a cross section study using the most severe cut off score of -2SD, 46.9% of our patients met the criteria for PD-MCI, while 17.7% were demented. Multiple cognitive domain PD-MCI was most common. PD-MCI and PDD patients were significantly older than patients with preserved cognitive functions, while older years at onset, longer PD duration and lower levels of education were related only to dementia. In cognitive impaired patients, PD was characterized by increased motor disability, more frequent hallucinations and non-motor symptoms. Dementia patients had more pronounced symptoms of depression and apathy compared to the cognitively preserved group. Certain motor-cognitive relations were identified, however, only the severity of axial motor symptoms was associated with the performance in all examined cognitive domains and, at the same time, the only motor measure that separated patients with mild cognitive impairment and dementia. It was estimated that high vascular risk exists in 67.7% of patients in our cohort, and in addition to the higher incidence of cognitive disorders in this group of patients, significant motor disability has been reported, primarily bradykinesia and axial symptoms, including postural instability, gait disorders and freezing. Hypertension was the most important vascular comorbidity in PDD group. In addition, it was found that in this group, the volume of white matter hyper intensities in the whole brain was significantly higher than that of cognitively preserved PD patients, and these white-mass changes were associated with axial motor symptoms, postural instability, gait disorders, freezing, and deficits of attention. Out of a total of 107 patients who started a prospective study in 90 of them cognitive outcome could be determined after four years of follow up. Only 15 (16.66%) patients remained cognitively preserved, while 31 patients (34.44%) developed dementia. Regarding baseline characteristics, it was observed that patients who developed dementia were older, with longer PD duration, higher degree of motor disability, more frequent hallucinations and non-motor symptoms. Cognitive deterioration was more frequently reported in patients with high vascular risk at baseline. Progression of PD symptoms was not uniform in groups of patients defined by cognitive outcome. Worsening of motor symptoms was more pronounced in patients who remained cognitively preserved or developed PD-MCI, while deterioration of axial symptoms was characteristic for a group of patients who developed dementia. Patients who develop mild cognitive impairment during the study have also been characterized by the worsening anxiety symptoms. PDCs and PD-MCIc patients significantly differed regarding the changes on tests of memory, category fluency, and visuospatial functions. PD-MCIc and PDDc group differed on changes on attention and visuospatial function tests. In our cohort, clinical predictors of dementia conversion, regardless of age, PD duration and education level were: bradykinesia and freezing measures, motor and

total MDS-UPDRS score, stage of disease, depression and anxiety measures, non-motor symptoms frequency and severity of hallucinations. Regarding all neuropsychological measures, low performance in attention domain (TMT-A test) at baseline was connected to highest risk of PDD development. Patients who develop cognitive disorders during the study, show greater cortical damage at baseline compared to cognitively preserved group, primarily in parieto-temporal regions. While PD-MCIc patients demonstrated accumulation of cortical changes in the fronto-parietal regions during time, PDDc patients accumulated posterior cortical, as well as medial temporal and cingulate damage. Comparing the changes in cortical thickness during time, it has been observed that patients who convert to PD-MCI show more pronounced loss of cortex in the frontal, temporal and occipital regions, while in PDD converters these changes localized in the specific parieto-temporal regions.

**Conclusions:** Our results confirm that cognitive disorders are one of the most common non-motor symptoms of PD. PD-MCI is a heterogeneous entity that is primarily characterized by impairments in multiple cognitive domains. Cognitive disorders, both PD-MCI and PDD, are associated with more severe and predominantly axial motor damage. PDD patients have more pronounced psychiatric symptoms, primarily apathy and depression. Vascular load, either in the form of vascular risk factors that can be modified or in the form of WML volume, are associated with cognitive disorders in PD. Most PD patients show progression of cognitive disorders over time. Measures of bradykinesia, freezing, motor and total MDS-UPDRS score, stage of the disease, depression, anxiety as well as frequency of non-motor symptoms and severity of hallucinations increased the risk of PDD regardless of age, PD duration and education level. The accumulation of cortical damage in specific temporo-parietal regions is associated with cognitive deterioration in PD. Specific patterns of gray matter atrophy can be considered as a potential biomarker of cognitive decline in PD.

Key words: Parkinson's disease, mild cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's dementia, vascular risk factors, multimodal magnetic resonance imaging, white matter lesions volume, cortical thinning.

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Neurology

## SADRŽAJ:

1.	UVOD.....	1
1.1	Istorijat poremećaja kognicije u Parkinsonovoj bolesti.....	1
1.2	Savremeni koncept kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: definicije, neurobiološka osnova i dualna hipoteza.....	3
1.2.1	Definicije.....	3
1.2.2	Neurobiološka osnova.....	4
1.2.3	Dualna hipoteza.....	16
1.3	Dijagnoza kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	20
1.3.1	Dijagnoza blagog kognitivnog poremećaja.....	20
1.3.2	Dijagnoza demencije.....	22
1.3.3	Diferencijalna dijagnoza kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	24
1.4	Epidemiologija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	27
1.4.1	Epidemiologija blagog kognitivnog poremećaja.....	27
1.4.2	Epidemiologija demencije.....	28
1.5	Demografske i kliničke karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti.....	30
1.5.1	Demografske karakteristike.....	30
1.5.2	Motorne karakteristike.....	31
1.5.3	Nemotorne karakteristike.....	31
1.5.4	Psijijatrijske karakteristike.....	32
1.6	Strukturne promene mozga povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti.....	34
1.6.1	Promene u sivoj masi.....	34
1.6.2	Promene u beloj masi.....	35
1.7	Drugi biomarkeri kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	36
1.8	Progresija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	38
1.9	Terapija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	40
2.	Ciljevi.....	43
3.	Materijal i metode.....	44
3.1	Selekcija ispitanika.....	44
3.2	Instrumenti merenja.....	45
3.3	Genetska analiza.....	48
3.4	Definisanje kognitivnog ishoda u prospektivnoj kohortnoj studiji.....	49
3.5	Akvizicija snimaka magnetne rezonance.....	50
3.6	Analiza snimaka magnetne rezonance.....	50
3.6.1	Merenje volumena hiperintenziteta bele mase.....	50
3.6.2	Merenje debljine kore mozga.....	51
3.7	Statistička analiza.....	52
4.	REZULTATI.....	54
4.1	Studija preseka.....	54
4.1.1	Učestalost i tip kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	55
4.1.2	Demografske karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti.....	59
4.1.3	Motorne karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti.....	59
4.1.4	Nemotorne karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti.....	62
4.1.5	Vaskularno opterećenje i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti.....	65

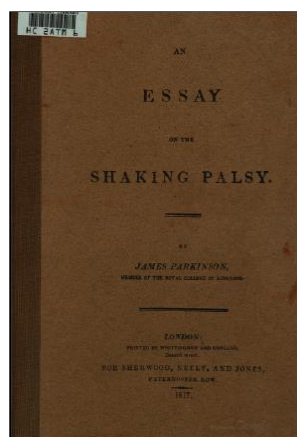
4.1.6	Genetske karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti.....	71
4.2	Prospektivna kohortna studija.....	72
4.2.1	Dinamika napredovanja kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	75
4.2.2	Kliničke karakteristike povezane sa progresijom kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....	78
4.2.3	Praćenje promena u sivoj masi tokom kognitivne deterioracije u Parkinsonovoj bolesti.....	94
5.	DISKUSIJA.....	103
6.	ZAKLJUČCI.....	126
7.	LITERATURA.....	129

## 1. UVOD

### 1.1 Istorijat poremećaja kognicije u Parkinsonovoj bolesti

Kognitivni poremećaji, jedan od najznačajnijih nemotornih simptoma Parkinsonove bolesti (PB), ostali su neprepoznati u prvom opisu ovog kliničkog entiteta (Obeso et al, 2017). U svom "An essay on the shaking palsy" Parkinson je okarakterisao motorne znakove bolesti koja će kasnije nositi njegovo ime, dotičući se kratko mentalnih sposobnosti: "the senses and intellects being uninjured" i "the powers of his mind, unimpaired" (Parkinson, 1817). Uzimajući u obzir da je Parkinson bolest opisao na svega šest bolesnika, od kojih je samo troje lično pregledao (dvoje od njih u 50-tim godinama života, dok je samo jedan pacijent praćen do krajnjeg ishoda) nije začuđujuće što je tako detaljan i pronicljiv kliničar prevideo ove važne simptome. Danas je poznato da su godine starosti jedan od najvažnijih faktora rizika za demenciju u PB, i da se ista retko javlja pre 60-te godine (Emre, 2015). I sam Parkinson bio je samokritičan, tvrdeći da će dalje praćenje bolesnika od samog početka i tokom bolesti dati preciznije podatke o simptomatologiji i kliničkoj ekspresiji. Šezdeset godina kasnije Cahrcot je u "Lectures on diseases of the nervous system" (Charcot, 1877) bolest nazvao Parkinsonovom i skrenuo pažnju na poremećaje pamćenja: "at a given point, the mind becomes clouded and the memory is lost". Međutim, ova tvrdnja nije privukla mnogo pažnje, te je u narednom periodu PB smatrana pre svega oboljenjem motornog aparata, dok su kognitivne smetnje bile praktično ignorisane.

Slika 1: James Parkinson i naslovna stranica njegovog dela "An essay on the shaking palsy"



Šezdesetih i sedamdesetih godina dvadesetog veka, sa otkrićem levodope, poboljšanjem terapijskih strategija i produženjem životnog veka pacijenata, počinje i ozbiljniji interes za poremećaje kognicije u PB. Jedna od pionirskih studija sedamdesetih godina, u kojoj je prvi put ispitano kognitivno funkcionisanje u više domena na 25 pacijenata uparenih sa



zdravim ispitanicima prema godinama, polu i edukaciji (Reitan RM et Boll TJ, 1971) pokazala je ispade na planu pamćenja, abstraktnog mišljenja i egzekutivnom planu. Međutim, studija nije pružila detaljnije informacije o kliničkim karakteristikama pacijenata, kao što su stadijum i trajanje bolesti, motorni simptomi i slično. Dalja istraživanja kognicije u bolestima sa afekcijom bazalnih ganglija, kao što su Huntingtonova bolest i parkinsonizam plus sindromi, a pre svega progresivna supranuklearna paraliza, dovela su do rađanja koncepta "subkortikalne demencije" koja se razlikovala od drugih demencija pre svega prema prisustvu egzekutivne disfunkcije kao dominantnog neuropsihološkog ispada, uz ređe zahvatanje domena pamćenja i tzv kortikalnih fenomena kao što su apraksija, agnozija, jezički poremećaji i slično (Cummings JL, Benson DF, 1984). Povezivanje PB sa konceptom subkortikalne demencije (Huber SJ et al, 1986) rezultovalo je u većem broju studija u kojima su istraživani ne samo neuropsihološki ispadi, već i povezane kliničke karakteristike. Jedna od prvih bila je studija Lees-a i Smith-a (Lees AJ, Smith E, 1983). Autori su uključili pacijente mlađe od 65 godina, u prvom i drugom stadijumu bolesti (Hoehn and Yahr stadijum I i II) (Hoehn MM, Yahr MD, 2001) i bez komorbiditeta depresije, koji nisu bili na antiparkinsonoj terapiji. U ovoj studiji identifikovano je samo prisustvo egzekutivne disfunkcije. Time je otpočela era u kojoj je egzekutivna disfunkcija smatrana dominantnim kognitivnim ispadom u PB, dok je zahvatanje drugih neuropsiholoških domena shvatano kao posledica dizegzekutivnosti.

U PB egzekutivna disfunkcija je detaljno dokumentovana i ustanovljeno je da kod pacijenata postoji deficit u formiranju abstraktnog koncepta, razvijanju strategija za rešavanje problema, uključujući i korekciju svrsishodne akcije posle povratne informacije (Paolo AM et al, 1996). Međutim, počev od devetdesetih godina prošlog veka i na dalje, veliki broj studija potvrdio je da je neuropsihološki profil kod oštećenja kognicije u PB značajno širi. Naime, pruženi su dokazi da kod obolelih možemo registrovati i produženje reakcionog vremena (Gauntlett-Gilbert J et al, 1998), kao i ispade na planu pažnje i radne memorije (Beato et al, 2008), vizuelno-prostornih i jezičkih (Cotelli et al, 2007) funkcija, ali i pamćenja (Whittington et al, 2000., Stefanova et al, 2000), i to na način koji se ne može smatrati posledicom frontalne disfunkcije (Stefanova et al, 2001). Čak je i na planu verbalne fluentnosti, što je veoma često beležen ispad u PB, pokazano da je kategorijalna fluentnost oštećena u većoj meri nego fonemska, što verovatno odlikava problem sa prizivanjem informacija iz semantičkog pamćenja (Henry JD, Crawford JR, 2004).

U pokušaju da sistematizuje znanja o heterogenosti neuropsiholoških ispada u PB, Janvin je prvi primenio koncept blagog kognitivnog poremećaja (BKP) na ovu bolest (Janvin

et al, 2003). Ovaj koncept je dve hiljaditih popularizovan od strane Petersena u oblasti demencija i označava stanje u kojem pacijent prijavljuje problem sa pamćenjem, koji se i objektivno beleži pri kognitivnoj proceni, ali ne postoje ispadi na planu samostalnog funkcionisanja, niti su ispunjeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze demencije (Petersen et al, 2001). Primenjujući limitiranu seriju testova, Janvin i saradnici (Janvin et al, 2003) su kod 55%, od ukupno 75 PB pacijenata, konstatovali da je učinak pri neuropsihološkoj proceni ispod -2SD u odnosu na zdravu populaciju. Među pacijenatima sa BKP, većina, tačnije 58%, imala je ispade na jednom testu, dok su kod 33% konstatovani ispadi na dva testa. Prihvatajući ovaj koncept definisano je da spektar kognitivnih poremećaja u PB u stvari obuhvata PB-BKP i demenciju u PB (PBD), čiji su kriterijumi takođe jasnije definisani (Dubois et al, 2007). Umesto zastarelog koncepta subkortikalne demencije, PBD definisana je kao kognitivni poremećaj, dovoljno ozbiljan da narušava svakodnevne životne aktivnosti, koji se razvija najmanje godinu dana nakon pojave parkinsonizma. Ipak, tokom godina klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB-BKP su se menjali što je dovelo do metodoloških nejasnoća koje su otežavale proces postavljanja dijagnoze i uticale na utvrđivanje prevalencije i prediktivnog značaja za kasniji razvoj demencije kod obolelih pacijenata (Litvan et al, 2011).

## 1.2 Savremeni koncept kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: definicije, neurobiološka osnova i dualna hipoteza

### 1.2.1 Definicije

Prema savremenom konceptu kognitivno funkcionisanje u PB može varirati od normalnog, preko subjektivnog i blagog kognitivnog poremećaja do demencije (Aarsland et al, 2017). Poremećaji kognicije obuhvataju širok spektar simptoma, uključujući egzekutivnu disfunkciju, poremećaj vizuelno-prostornih funkcija, pamćenja, pažnje i radne memorije, jezičkih funkcija, a mogu se javiti i vizualne halucinacije i paranoidne ideje, najčešće udružene sa PBD (Williams-Gray et al, 2009).

Subjektivni kognitivni poremećaj (SKP) je poslednjih nekoliko godina dospelo u žižu interesovanja i označava stanje u kome pacijent prijavljuje probleme na kognitivnom planu ili su isti primećeni od strane negovatelja ili zdravstvenog osoblja, međutim sve kognitivne mere ostaju u granicama normale i ne postoje ispadi na planu samostalnog funkcionisanja (Stewart, 2012). U PB ovaj koncept nije u potpunosti zaživeo, osim što postoje naznake da pacijenti sa ovim tegobama mogu biti u riziku za dalje kognitivno propadanje (Erro et al, 2014).

PB-BKP, sa druge strane, obuhvata heterogenu grupu poremećaja, okarakterisanih kognitivnim padom u jednom ili više različitih domena, koji je potvrđen je neuropsihološkim testiranjem i ne ometa svakodnevne životne aktivnosti (Litvan et al, 2012). Prisutan je kod 25-50% pacijenata, može se javiti u bilo kojoj fazi bolesti, čak i u trenutku dijagnoze (kod 10-20%) (Svenningsson et al, 2012). Ustanovljeno je da je BK-BKP povezan sa povećanim rizikom od razvoja demencije i padova, uz lošiji kvalitet života (Yarnal et al, 2013), ali takođe je zabeleženo da isti može ostati stabilan godinama, bez značajnije progresije ili se čak može desiti reverzija u stanje normalne kognicije (Pedersen et al, 2013). Samim tim, pitanje da li PB-BKP neizostavno predstavlja predvorje PBD i dalje ostaje neodgovoreno.

PBD predstavlja najteži kognitivni ispad u PB i definisana je kao stanje u kojem postoji kognitivni pad koji je dovoljno ozbiljan da narušava samostalno funkcionisanje pacijenta, ne uzimajući u obzir onesposobljenost zbog drugih motornih ili nemotornih simptoma, i koja se razvija najmanje 12 meseci nakon pojave parkinsonizma (Aarsland et al, 2017). Rizik od demencije u PB je skoro univerzalan i dugoročne studije praćenja kao što je velika Sidnejska studija su ukazale da značajan broj, oko 80%, pacijenata razvija demenciju nakon 20 godina trajanja bolesti (Hely et al, 2008). Potvrđen je njen značajan negativan efekat na kvalitet života, prognozu, pa čak i preživljavanje u PB (Aarsland et al, 2017).

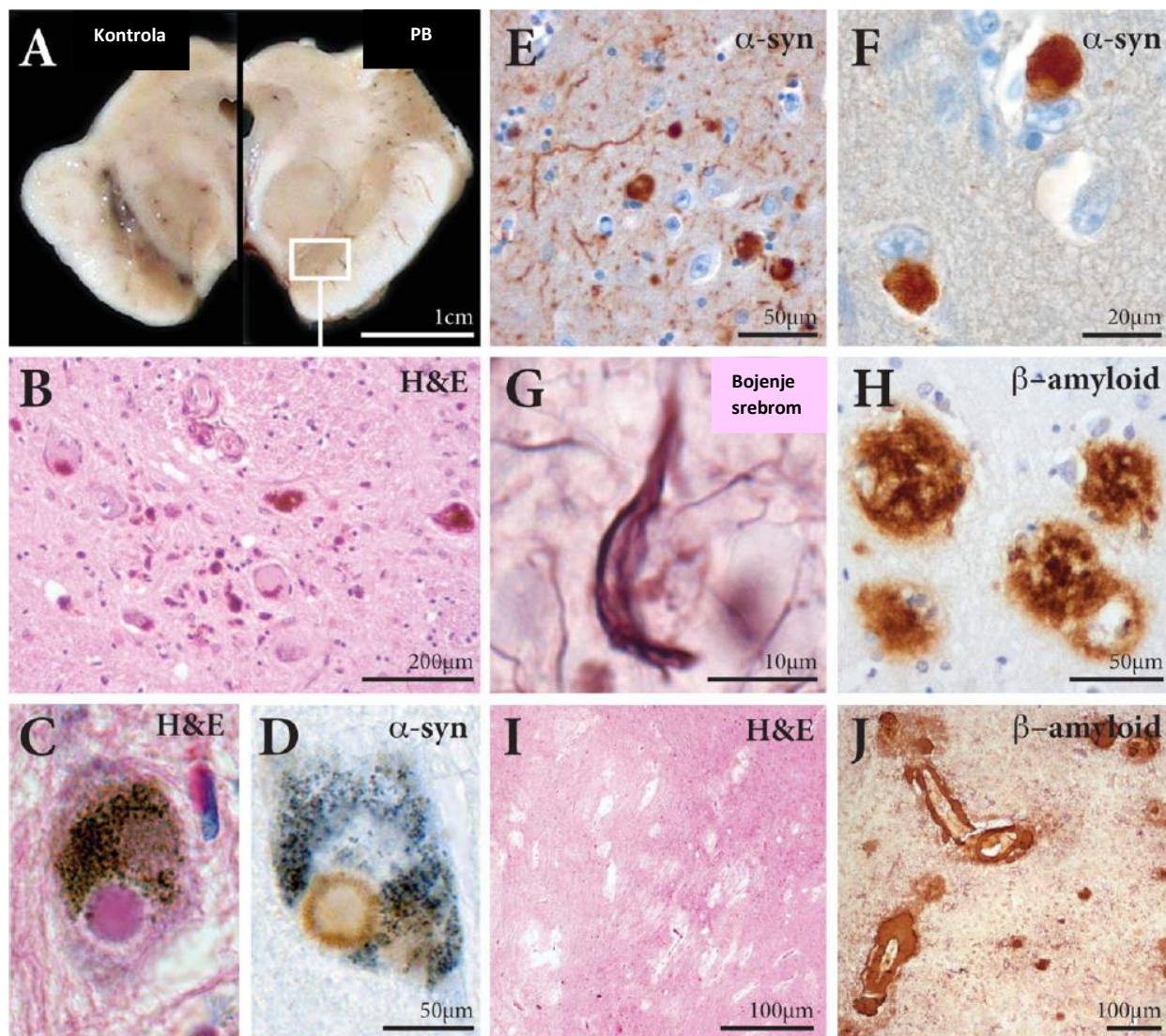
I ako savremeno shvatanje poremećaja kognicije u PB podrazumeva klasifikovanje i gradiranje ovih stanja od PB-BKP do PBD, i dalje ostaje nejasno zašto se oni kod nekih pacijenata javljaju vrlo brzo nakon postavljanja dijagnoze, dok drugi ostaju pošteđeni godinama, i da li zaista postoji kontinuum u kojem je demencija neizostavni pratioc završnog stadijuma PB ili je ona sasvim odvojeni entitet.

## 1.2.2 Neurobiološka osnova

### Patološke promene

Patološka osnova PB je degeneracija nigrostrijatnih dopaminergičkih neurona i taloženje  $\alpha$ -sinukleina u intraneuralna Lewy-jeva tela (LT) (Slika 2).

Slika 2: Histopatološki nalaz u Parkinsonovoj bolesti i demenciji u Parkinsonovoj bolesti



(A) Transverzalni presek kroz međumozak kod zdrave osobe (levo) gde se vidi normalna pigmentacija SN i pacijenta obolelog od PB (desno), gde se uočava gubitak pigmentacije u SN; (B) Uvećanje segmenta slike A označenog kvadratom: hematoksilin/eozin (H&E) bojenje preseka kroz SN na kome se vidi gubitak nigralnih neurona i prisustvo fagocita mikroglije; (C and D) Dalje uvećanje sa H&E bojenjem (C) i  $\alpha$ -sinuklein-imunoreaktivnim bojenjem (D) gde se vidi gubitak nigralnih neurona i prisustvo LT kod osobe obolele od PB; (E and F)  $\alpha$ -sinuklein-imunoreaktivno bojenje LT u amigdalima (E) i prednjem cingulatnom korteksu (F); (G) Srebrno bojenje neurofibrilarnih klubadi kod pacijenta obolelog od PBD; (H) Imunoreaktivno bojenje  $\beta$ -amiloidnih plakova kod pacijenta obolelog od PBD; (I) Vaskularne ishemične lezije identifikovane na preseku gl pallidus-a sa H&E bojenjem; (J) Imunoreaktivno bojenje  $\beta$ -amiloidnih angiopatskih promena u korteksu pacijenta obolelog od PBD.

Skraćenice (po abecednom redu): LT - Lewi-jeva tela, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u PB, SN - substantia nigra.

Preuzeto iz: Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(5):634-50.

Patološke promene se talože postepeno i progresivno tokom godina, sa dugim periodom klinički "neme" celularne disfunkcije. Ovakve promene nađene su i u starijoj populaciji koja nije ispoljavala kliničke znakove parkinsonizma (Dickson et al, 2009). Pored ovih tipičnih, u kognitivnim poremećajima u PB mogu se sresti i promene karakteristične za Alzheimerovu bolest (AB), tj  $\beta$ -amiloidni (senilni) plakovi i neurofibrilarna klubad (NFK), kao i vaskularne i druge promene (Halliday et al, 2014) (Slika 2).

Najveći broj dokaza ukazuje na to da patologija povezana sa LT (PPLT) igra najvažniju ulogu u razvoju kognitivnih poremećaja u PB. Pregled studija koje potvrđuju ovu tvrdnju prikazan je u Tabeli 1. Ipak, neokortikalna PPLT nisu uvek povezana sa PBD (Halliday et al, Mov Dis, 2014).

O značaju patologije karakteristične za AB (Slika 2) za razvoj demencije u PB postoje kontradiktorni izveštaji. Pokazano je da je koncentracija NFK veća u PBD nego kod nedementnih PB pacijenata (Jellinger et al, 2006). Procenat pacijenata sa PBD kod kojih je sretana AB patologija varira od retkih slučajeva, npr 1/12 pacijenata (Apaydin et al, 2002), do skoro polovine, npr 28/51 pacijenata (Sabbagh et al, 2009). Nađena je i pozitivna korelacija između PPLT i senilnih plakova i NFK (Apaydin et al, 2002), kao i korelacija količine NFK sa neuropsihološkim ispadima u PBD (Hurtig et al, 2000). U celularnim "in vitro" modelima pokazano je da depozicija  $\alpha$ -sinukleina pospešuje nakupljanje tau proteina i  $\beta$ -amiloida, dok je skorašnja studija Compta i saradnika pokazala da kombinacija PPLT i AB patologije pokazuje značajne korelacije sa kognitivnim deficitom u PBD (Compta et al, 2011). Time je na značaju dobila teorija da u stvari sinergistička uloga ove dve patologije može doprineti razvoju kognitivnih poremećaja u PB, ali dalja istraživanja su potrebna da se ovo potvrdi. U najnovijim, revidiranim patološkim kriterijumima za PB, definisana je verovatnoća kojom AB patologija doprinosi razvoju poremećaja kognicije u PB (Dickson et al, 2009) (Tabela 2).

Tabela 1: Pregled patoloških studija koje ukazuju na značaj patologije Lewy-jevih tela u razvoju kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

studija	n	glavni nalaz
Mattila et al, Acta Neuropath, 2000.	45 PB	ozbiljnost kognitivnih poremećaja korelira sa brojem kortikalnih LT, naročito u frontalnom režnju i cingulatnom girusu, čak i kada AB patologija nije prisutna
Hurtig et al, Neurology, 2000.	22 PBD	kod 59% pacijenata nađena su izražena kortikalna LT, kod 32% LT su bila kombinovana sa AB patologijom, samo 2 pacijenta nisu imala kortikalna LT. LT su u najvećoj meri korelirala sa kognitivnim ispadima
Apaydin et al, Arch Neurol, 2002.	24 PB	kod PBD pacijenata PPLT u kortikalnim i neolimbicnim regionima je bila 10x više izražena nego kod nedementnih PB pacijenata, dok je samo jedan pacijent zadovoljio patološke kriterijume za AB
Aarsland et al, Ann Neurol, 2005.	18 PBD	nije bilo pacijenata koji su ispunili patološke kriterijume za AB
Sabbagh et al, Alz Dis Asso Dis, 2009.	51PBD	kod 28 pacijenata potvrđeno je postojanje AB slične patologije, ali se pacijenti sa i bez AB promena nisu klinički značajno razlikovali, što ukazuje da PPLT ima veći uticaj na kliničku ekspresiju
Kempster et al, Brain, 2010.	129 PB	kod dementnih pacijenata nađena je i PPLT, kao i neurofibrilarna klubad, ali je samo količina kortikalnih LT korelirala sa neuropsihološkim ispadima
Irwin et al, Ann Neurol, 2012.	142 PB	broj i količina neokortikalnih LT u najvećoj meri korelira sa neuropsihološkim ispadima u PB
Schneider et al, Brain, 2012.	872 PB	103 subjekta su imala PPLT sa neokortikalnom distribucijom, koja je bila udružena sa povećanim rizikom od demencije, bržim kognitivnim propadanjem u svim kognitivnim domenima. Limbička distribucija PPLT bila je povezana sa bržim propadanjem u vizuo-spacijalnom domenu. Ove povezanosti se nisu menjale posle korekcije za količinu nađene AB patologije
Harding et al, Acta Neuropathol, 2001.	41 PB	gustina LT u temporalnom režnju je značajno veća kod pacijenata sa PBD nego kod nedementnih PB pacijenata. Razlika nije primećena u drugim regionima mozga

Skraćenice (po abecednom redu): AB - Alzheimerova bolest, LT - Lewy-jeva tela, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u Parkinsonovoj bolesti, PPLT - patologija povezana sa Lewy-jevim telima.

Tabela 2: Verovatnoća kojom različite patologije doprinose razvoju kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

		AB patologija		
		NFK stadijum I do II	NFK stadijum III do IV	NFK stadijum V do VI
		CERAD moguća AB	CERAD verovatna AB	CERAD sigurna AB
LT patologija	Moždano stablo	<i>Nisko</i>	<i>Nisko</i>	<i>Nisko</i>
	Translaciono	<i>Visoko</i>	<i>Srednje</i>	<i>Nisko</i>
	Difuzno	<i>Visoko</i>	<i>Visoko</i>	<i>Srednje</i>

Skraćenice (po abecednom redu): AB - Alzheimerova bolest, CERAD - Center for Education and Research on Alzheimers disease, LT - Lewy-jeva tela, NFK - neurofibrilarna klubad.

Uloga drugih tipova patoloških promena u razvoju PB-BKP i PBD i dalje nije sasvim jasna. Kako je populacija obolela od PB koja je se obdukuje uglavnom starija od 75 godina, važno je da se svi nalazi koriguju za pristvo patoloških promena koje se inače javljaju u tim godinama starosti. Uloga vaskularnih promena, je iz ovih razloga jedna od najtežih za tumačenje. Različite studije prijavljuju različitu učestalost ovih promena u PBD (Halliday et al, 2014), a nađena je i korelacija neuropsiholoških ispada sa kumulativnim opterećem promenama u beloju masi (BM) (Choi et al, 2009). Ipak, u drugom istraživanju vaskularna patologija je bila u negativnoj vezi sa PPLT (Ghebremedhin et al, 2010). Cerebralna amiloidna angiopatija (CAA) je takodje bila povezana sa PBD u jednoj studiji (Irwin et al, 2012), gde je pokazan i njen pozitivan odnos sa PPLT. Takođe CAA je češća u PB pacijenata sa prisutnom AB patologijom (Bertrand et al, 2008). Gubitak neurona i prisustvo glioznih promena u C1 regiji hipokampusa i subikuluma (hipokampalna skleroza, HS) nije čest pratioc PBD (0-5,3%) (Halliday et al, 2014).

I ako je većina patoloških studija sprovedena na pacijentima sa PBD, postoji i par studija koje su izučavale izolovano PB-BKP i koje potvrđuju da je prethodno opisana heterogenost patologije primenjiva i na ovo stanje. Aarsland i saradnici (Aarsland et al, 2005) prijavili su da 3 od 4 PB pacijenata sa kongitivnim oštećenjem, ali bez dijagnoze PBD imaju neokortikalna LT. Među 8 slučajeva koje su proučavali Adler i saradnici (Adler et al, 2010), četvoro sa amnestičkim i četvoro sa ne-amnestičkim PB-BKP, kod troje su nađena LT predominantno u moždanom stablu, kod troje u moždanom stablu i limbičkom sistemu, a kod ostalih dvoje u neokorteksu. Na istom broju ispitanika sa istim kognitivnim oštećenjem (8 pacijenata, 4 amenstički PB-BKP, 4 ne-amnestički PB-BKP) (Jellinge et al, 2010) nađena su LT u subkortikalnim strukturama (samo kod jednog pacijenta neokortikalna), kao i prisustvo AB patologije. Obe studije prijavile su i prisustvo CAA u manjem ili većem stepenu kod ispitanih pacijenata. Ipak, obzirom na ograničen broj studija, značaj različitih vrsta patologije u PB-BKP nije do kraja razjašnjen.

Kako su patološke studije, po pravilu studije preseka, veoma je teško razumeti vremenske odrednice napredovanja opisanih patoloških promena. Istraživanja su pokazala da ako stratifikujemo PBD pacijente prema dužini trajanja bolesti, oni koji su болоvali kraće su u stvari obolevali u starijem životnom dok i kod 10% njih zabaleženo je i prisustvo AB patologije (Halliday et al, 2008). Međutim svi PBD pacijenti imali su limbička ili neokortikalna LT. Smatra se da je starije životno doba usko povezano sa razvojem PBD i prevalencom AB patologije (Halliday et al, 2014) i da prisustvo AB patologije u stvari predisponira pacijente za

bržu kognitivnu deterioraciju (Compta et al, 2011). Srednje vreme preživljavanja od postavljanja dijagnoze PB iznosi 10.1 godinu za pacijente bez AB patologije i 4.5 za pacijente kod kojih je ta patologija prisutna (Jellinger et al, 2003). Nađeno je i da je prisustvo AB patologije povezano sa starijim životnim dobom na početku PB i u vreme smrtnog ishoda, kao i kraćim trajanjem bolesti (Jellinger et al, 2003).

Na kraju može se zaključiti da u razvoju kognitivnih poremećaja u PB važnu ulogu igraju  $\alpha$ -sinukleinska patologija, godine starosti i prisustvo drugih patoloških promena, pre svega AB specifičnih, i da ovi faktori imaju verovatno sinergističko dejstvo.

### Neurotransmiterski sistemi

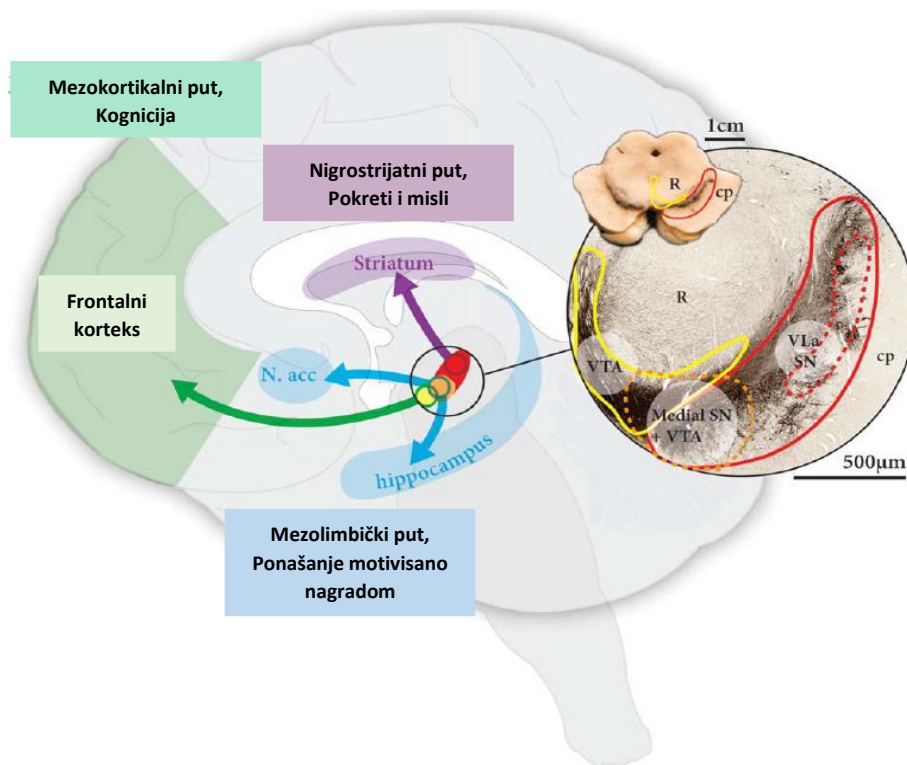
U PB postoji oštećenje ne samo dopaminregičkog, već multiplih neurotransmiterskih sistema (Halliday et al, 2014).

#### *Dopaminergički sistem i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti*

Većina dopaminergičkih neurona (DN) u mozgu smeštena je u međumozgu, tj supstanciji nigri (SN) (A9 grupa neurona) i ventralnom tegmentumu (VT) (A10 grupa neurona). Iz ovih regiona pružaju se projekcije prema bazalnim ganglijama (nigrostrijatni sistem, NSS), limbičkim regionima (mezolimbički sistem, MLS) i korteksu (mezokortikalni sistem, MKS) (Slika 3).



Slika 3: Dopaminergički putevi zahvaćeni u Parkinsonovoj bolesti i demenciji u Parkinsonovoj bolesti



Dopaminergički putevi zahvaćeni u PB i PBD.

Crveno: SN, koja sadrži dopaminergičke neurone u pars compacta koji daju nigrostrijatne projekcije i GABA neurone u pars reticulata, koje se projektuju prema talamusu. Tačkasta crvena linija: ventro-lateralna (VLa) SN, koja je selektivno oštećena u PB. Žuto: ventralna tegmentalna area (VTA), koja sadrži dopaminergične i ne dopaminergičke neurone koji se projektuju prema limbičkim i kortikalnim regionima. Tačkasta narandžasta linija: medijalna SN i VTA, koje daju mezolimbicke projekcije koje su zahvaćene u PBD.

Skraćenice (po abecednom redu): Cp - cerebral peduncle, GABA - & amino-butirična kiselina, N. acc - nucleus accumbens, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u PB, R - crveno jedro (red nucleus), SN - substantia nigra.

Preuzeto iz: Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(5):634-50.

Najvažnije projekcije DN iz SN su prema strijatumu, i one imaju ulogu u kontroli pokreta i misli. Neuroni koji se projektuju prema putamenu prvi stradaju u PB, i njihova disfunkcija se beleži čak i pre pojave LT, dok se ostale veze oštećuju sa progresijom oboljenja (Milber et al, 2012). Ova disfunkcija, barem na početku bolesti može se kompenzovati dopaminergičkom terapijom, dok je pogoršavaju agensi koji blokiraju dopaminske receptore. Pokazano je da stepen afekcije nigrostrijatnih veza nije povezan sa razvojem PBD (Halliday et al, 2014). Iz medijalnog dela SN neuroni se uglavnom projektuju prema limbičkom sistemu i zajedno sa limbičkim projekcijama iz VT čine MLS. U PBD nađena je upravo izraženija degeneracija medijalnih DN u SN (Reyes et al, 2013), kao i smanjenje broja presinaptičkih dopaminergičkih završetaka u caudatusu i ventralnom strijatumu (Ito et al, 2002). Ovi neuroni, takođe, igraju važnu ulogu i u bihevoralnoj kontroli i impulsivnosti, te pojačana funkcija mezolimbickih i dopaminergičkih krugova u ventralnom strijatumu doprinosi razvoju poremećaja kontrole impulsa u PB (Alobaidi et al, 2013). DN iz VT i njihove projekcije, smatra se, igraju važnu ulogu u kontroli ponašanja motivisanog nagradom (limbičke projekcije) i

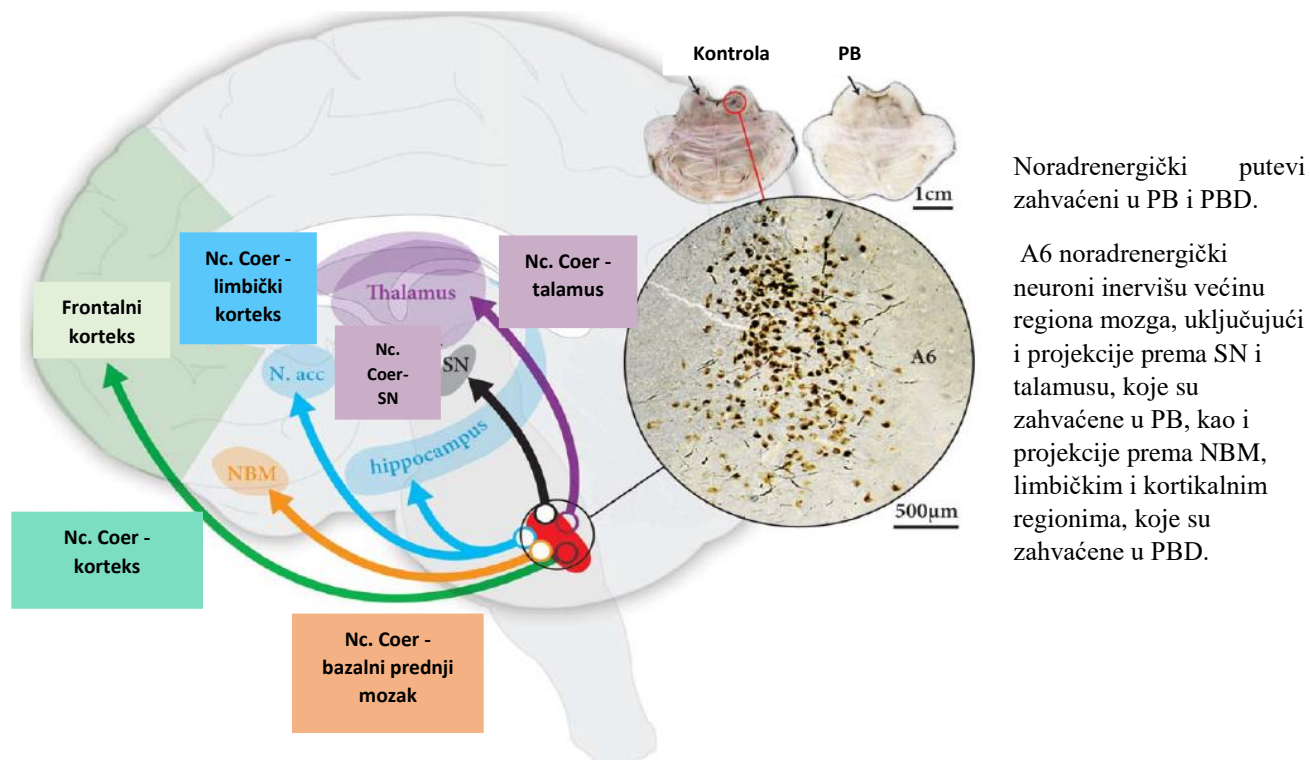
kognitivnih funkcija (kortikalne projekcije) (Halliday et al, 2014), međutim oni nisu tako ekstenzivno proučavani kao nigralni neuroni. Ovo je delom posledica toga što su ovi neuroni rasuti na velikoj površini u međumozgu u teško ih je sve obuhvatiti jednim presekom mozga. Ipak jedna, dobro metodološki koncipirana patološka studija, pokazala je da je degeneracija ovih neurona učestala u PBD (McRitchie et al, 1997). Dokazi iz neuroimadžing studija pokazuju da postoji redukcija kortikalnog dopamina u PBD (Ito et al, 2002), označavajući funkcionalni, pre nego strukturni poremećaj u MKS.

#### *Drugi monoamini i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti*

Postoji značajno manje podataka o ulozi noradrenalina (Nor) u razvoju kognitivnih poremećaja u PB, ali jeste zabeležen gubitak neurona u locusu coeruleus-u (LC) (A6 grupa noradrenergičkih neurona) u PBD (Slika 4), koji je korelaciji sa gubitkom acetil-holinergičkih neurona u nc basalis (Ch4 grupa holinergičkih neurona) (Gaspar P&Gray F, 1984).

Kod starijih individua, koji nemaju kliničku dijagnozu PB, gustina A6 Nor neurona je u korelaciji sa gustinom A9 DN, i kliničkom znacima blagog parkinsonizma (Buchman et al, 2012). Smatra se da u ranoj PB postoji ushodna regulacija Nor transmisije od LC, pre svega prema talamusu, kako bi se kompenzovao nedostatak dopamina (Dop) u strijatumu, dok u kasnoj fazi PB dolazi do značajne deplecije Nor u frontalnom režnju (Pifl et al, 2012). U PB zabeleženo je poboljšanje kognitivnih funkcija nakon administracije selektivnih inhibitora preuzimanja Nor (Marsh et al, 2009).

Slika 4: Noradrenergički putevi zahvaćeni u Parkinsonovoj bolesti i demenciji u Parkinsonovoj bolesti



Noradrenergički putevi zahvaćeni u PB i PBD.

A6 noradrenergički neuroni inervišu većinu regiona mozga, uključujući i projekcije prema SN i talamusu, koje su zahvaćene u PB, kao i projekcije prema NBM, limbičkim i kortikalnim regionima, koje su zahvaćene u PBD.

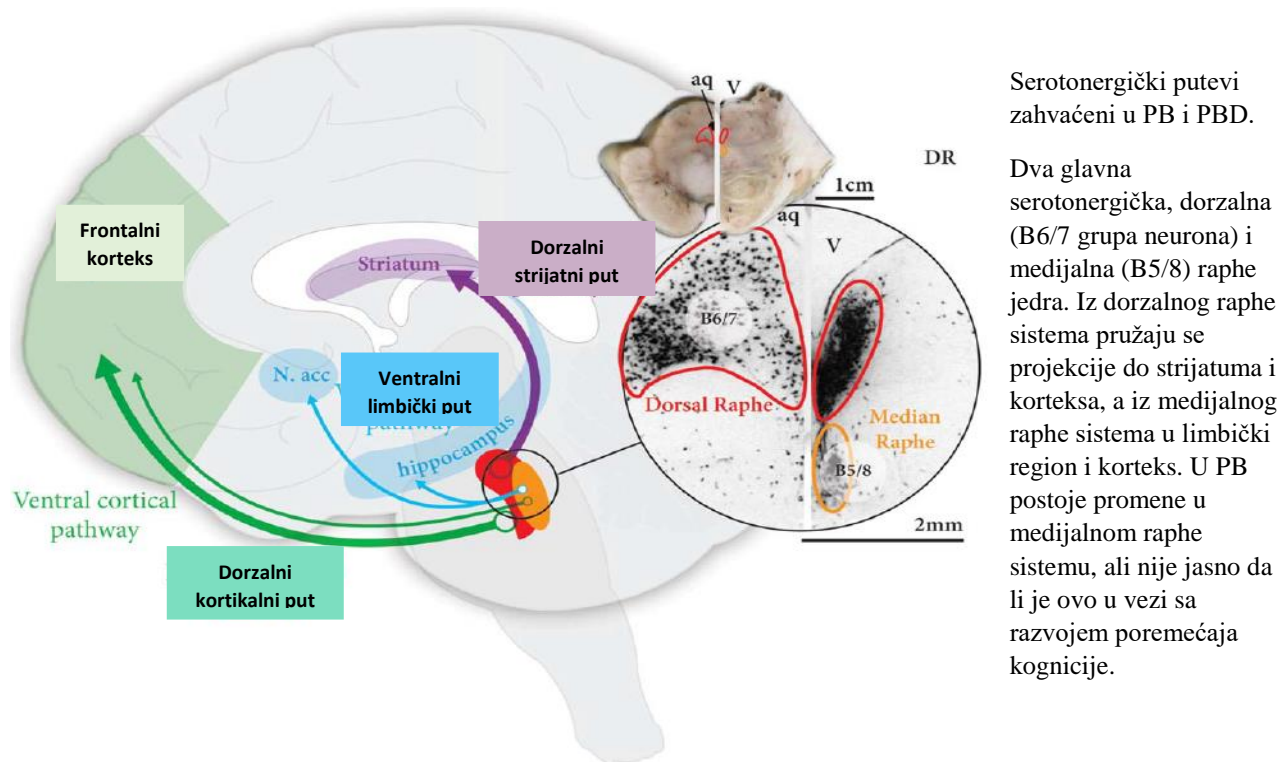
Skraćenice (prema abecednom redu): N. acc - nucleus accumbens, NBM - nucleus basalis Meynert, Nc. Coer - nucleus coeruleus, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u PB, SN - substantia nigra.

Preuzeto iz: Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. *The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord* 2014;29(5):634-50.

Većina serotonergičkih (Ser) neurona smeštena je u raphe sistemu, a za PB posebno su važne dve grupe, ncc raphe dorsalis (B6/7 grupa neurona), koji se projektuju prema strijatumu i korteksu i ncc raphe medialis (B5/8 grupa neurona) koji se projektuju prema korteksu i hipokampusu (Slika 5).

U PB, nađena je korelacija između redukcije u koncentraciji Dop transportera i povećanja koncentracije Ser transportera u strijatumu, sugerišući mogući kompenzatorni mehanizam (Strecker et al, 2011). Ipak, tokom bolesti, dolazi do degeneracije Ser struktura, pre svega grupe B5/8 neurona (Kerenyi et al, 2003). Da li ovaj gubitak Ser neurona ima veze sa razvojem kognitivnih poremećaja u PB nije još uvek ispitano. Ipak, u PBD nađeno je povećanje kortikalnog obrta Ser (Perry et al, 1993), koji je konzistentan sa pomenutim gubitkom B5/8 neurona.

Slika 5: Serotonergički putevi zahvaćeni u Parkinsonovoj bolesti i demenciji u Parkinsonovoj bolesti



Skraćenice (po abecednom redu): Aq - aqueduct, N. acc - nucleus accumbens, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u PB, V - četvrta moždana komora.

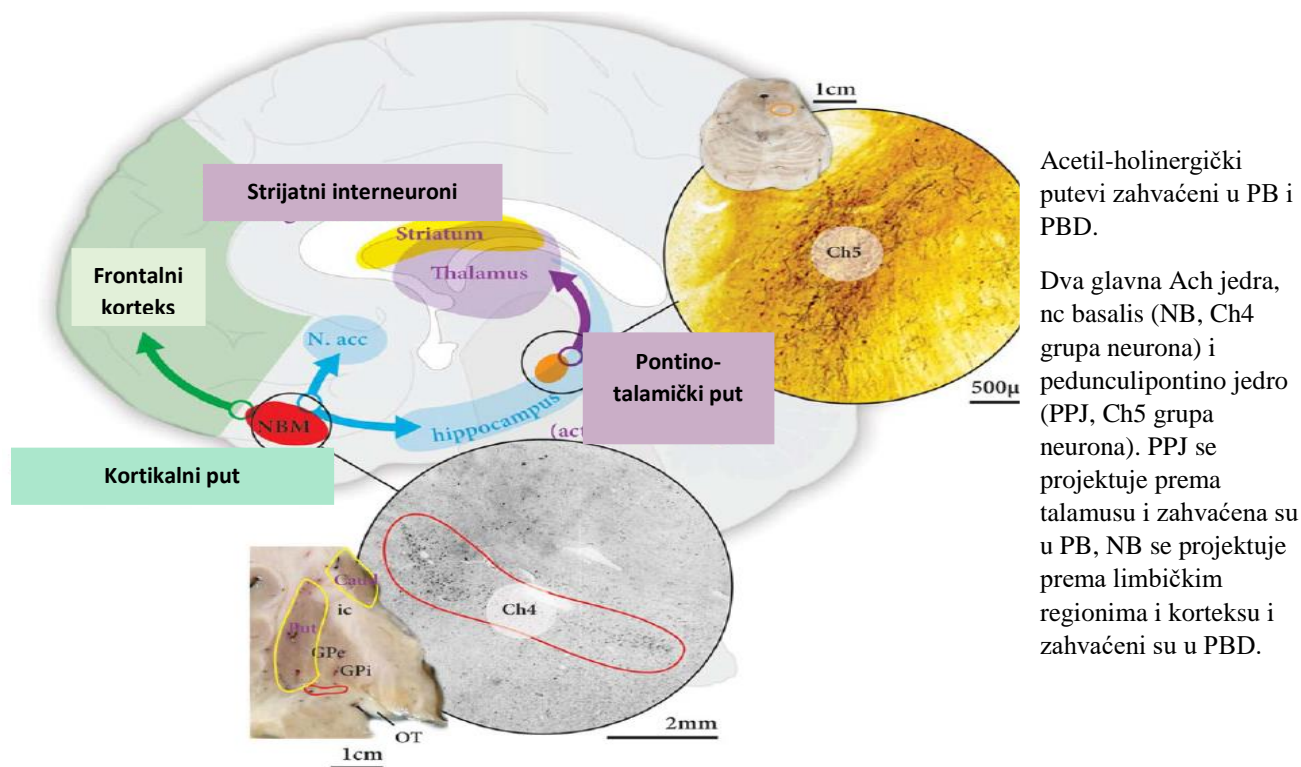
Preuzeto iz: Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(5):634-50.

### Acetil-holinergički sistem i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Tri glavna izvora acetil-holina (Ach) u mozgu su: strijajalni interneuroni, Ch4 grupa neurona u nc basalis (NB) koji se projektuju prema koretksu i Ch5 grupa neurona u nc pedunculopontinus (NP) koji se projektuju prema talamusu (Slika 6).

Gubitak strijajtnih interneurona nije zabeležen u PB, ali je pokazan gubitak i do 40% Ch5 grupe neurona, koji je u korelaciji sa gubitkom A9 grupe DN (Zweig et al, 1989). U PBD, ipak, najizraženiji je gubitak Ch4 grupe neurona, iz NB (Gaspar P&Gray F, 1984). On je u korelaciji sa kortikalnim nivoima Ach-transferaze (Gaspar P&Gray F, 1984), koja, opet, korelira sa težinom kognitivnih ispada u PB (Mattila et al, 2001, Perry et al, 1993). I imadžing studije pokazuju širok obrazac gubitka kortikalnog Ach u PBD (Yarnall et al, 2011). Pokazano je da anti-holinergički lekovi mogu da dovedu do zaboravnosti i konfuznosti u PB (Ehrt et al, 2010), dok holinergički lekovi poboljšavaju neke od simptoma PBD (Rolinski et al, 2012).

Slika 6: Acetil-holinergički putevi zahvaćeni u Parkinsonovoj bolesti i demenciji u Parkinsonovoj bolesti

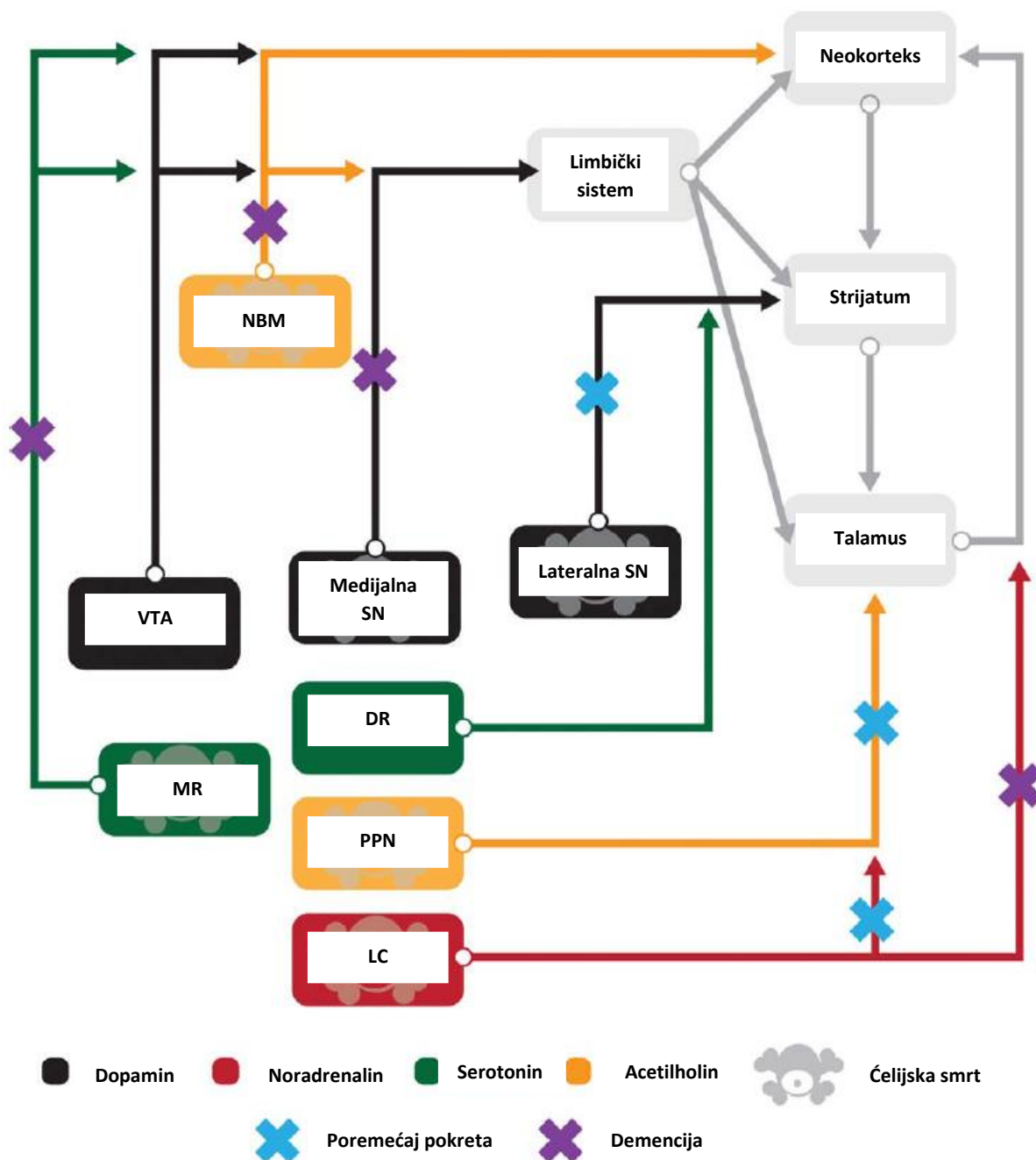


Skraćenice (po abecednom redu): Caud - nc caudatus, Gpe - globus pallidus externus, Gpi - globus pallidus internus, Ic - interna capsula, OT - optički trakt, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u PB, Put - putamen

Preuzeto iz: Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. *The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord* 2014;29(5):634-50.

Većina istraživanja ukazuje na to da je poremećaj neurotransmisije važniji za razvoj ranijih faza kognitivnog oštećenja (PB-BKP) od taloženja LT. Smatra se da deplecija Dop u frontostrijatnim vezama igra važnu ulogu u razvoju PB-BKP (Lisman JE& Grace AA, 2005), i da je smanjena koncentracija Ach povezana sa težim kognitivnim ispadima, čak i kod nedementnih PB pacijenata (Bohnen et al, 2012). Svi opisani nalazi, takođe, ukazuju da je deplecija Dop, koja je brža kod starijih nego kod mlađih PB pacijenata (de la Fuente-Fernandez et al, 2011), prvi događaj, dok su promene u drugim neurotransmiterskim sistemima u početku bolesti pre svega kompenzatorne (Slika 7). Da li smanjenje tih kompenzatornih mehanizama igra ulogu u kognitivnom propadanju ostaje da bude ispitano (Halliday et al, 2014).

Slika 7: Sumacija neurotransmitterskih puteva zahvaćenih u Parkinsonovoj bolesti i demenciji u Parkinsonovoj bolesti



Sumacija neurotransmitterskih puteva zahvaćenih u PB i PBD. Regioni mozga važni za kontrolu pokreta i kogniciju su neokorteks, strijatum, talamus i limbički režanj. Njihove funkcije su posredovane dopaminom, noradrenalinom, serotoninom i Ach. U PB beleži se degeneracija dopaminergičkih neurona u lateralnoj SN, Ach neurona u PPN i noradrenergičkih neurona u LC. U PBD beleži se dodatna degeneracija Ach neurona u NBM, dopaminergičkih neurona medijalne SN, serotonergičkih neurona u medijalnim raphe jedrima i noradrenergičkih neurona u LC. Dodatno, disfunkcija u drugim neurotransmitterskim putevima se može zabeležiti i bez prisustva degenerativnih promena (nije prikazano). Skraćenice (po abecednom redu): Ach - acetil-holin, LC - locus coeruleus, NBM - nucleus basalis Meynert, PB - Parkinsonova bolest, PBD - demencija u PB, PPN - pedinkulopontino jedro, SN - substantia nigra.

Preuzeto iz: Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Apr 15;29(5):634-50.

### 1.2.3 Dualna hipoteza

Ako prihvatimo da su kognitivni poremećaji u PB posledica širenja  $\alpha$ -sinukleinske i drugih pridruženih patologija koje menjaju neurotransmitterske sisteme, nejednakim tempom i asimetrično kod individualnih pacijenata, nije začuđujuće da postoji velika klinička heterogenost ispoljavanja ovih deficita. Neuropsihološki, kognitivne ispade u PB karakteriše zahvatanje različitih kognitivnih domena, što su oni u PBD po pravilu šireg spektra nego u PB-BKP, uz pojavu i drugih pridruženih simptoma.

PB-BKP karakterišu raznovrsni ispadi, koji mogu biti prisutni u jednom ili više kognitivnih domena (O'Callaghan et al, 2017). Deficiti u planiranju, radnoj memoriji, preusmeravanju pažnje, reverznom učenju (zasnovanom na pokušaju i grešci) i inhibiciji smatraju se posledicom dopaminske deplecije u fronto-strijatnim vezama i drugačije se nazivaju fronto-strijatni sindrom (Robbins & Cools, 2014). Tako, u sklopu ovog sindroma nalazimo:

- i. duže inicijalno vreme razmišljanja i češće greške pre pronalaska adekvatnog rešenja na testovima koji zahtevaju detaljno planiranje, kao što je Tower of London test iz Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Owen et al, 1992);
- ii. poremećaje radne memorije, naročito u kasnijim fazama bolesti (Owen et al, 1997);
- iii. nemogućnost adekvatnog preusmeravanja pažnje, naročito na planu prepoznavanja i prilagođavanja na promene u intradimenzionalnoj i esktradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, CANTAB) (Cools et al, 2002);
- iv. nemogućnost supresije bihevioralnih odgovora i impulsa, (O'Callaghan et al, 2017);
- v. poremećaje pamćenja, sa značajnijom zahvaćenošću učenja i slobodnog prisećanja nego rekognicije, što se dovodi u vezu sa frontalnim funkcijama pažnje i kognitivne fleksibilnosti (Weintraub et al, 2004);
- vi. poremećaj učenja tj uočavanja osnovnih asocijacija, kao što je identifikacija veze ili diskriminacija između dva para vizuelnih stimulusa (Lange et al, 1992).

Međutim, Dop nije jedini neurotransmitter impliciran u kognitivne poremećaje u PB-BKP, te tako sama dizegzekutivnost u sklopu opisanog fronto-strijatnog sindroma, naročito na planu preusmeravanja pažnje, može biti i posledica i neadekvatne Nor transmisije (Kehagia et al, 2010). Takođe, u PB-BKP nalazimo i poremećaje pamćenja koji se ne mogu pripisati samo

frontalnoj disfunkciji (Stefanova et al, 2001), kao i poremećaje vizuelno-prostornih funkcija (O'Callaghan et al, 2017). Poremećaji pamćenja, vizuo-spacijalnih i jezičkih funkcija, još se nazivaju posteriorni kortikalni deficiti, obzirom da su modulirani funkcijom tempo-parijeto-okcipitalnog režnja, i smatraju se posledicom oštećenja Ach transmisije (Kehagia et al, 2010).

PBD, po pravilu, karakterišu ispadi u multiplim kognitivnim domenima i težeg su stepena od onih u PB-BKP. Posebno su karakteristični deficiti pažnje, ne samo u vidu usmeravanja i preusmeravanja iste, već i u smislu izraženih fluktuacija tokom ili između dana (Emre et al, 2007). Pored toga beležimo i dizegzekutivnost, amnestičke, kao i poremećaje vizuelnog pamćenja, vizuo-prostornih funkcija i jezičke poremećaje (Kehagia et al, 2010). Neuropsihološki ispadi u PBD i stvari odslikavaju difuznu kortikalnu i holinergičku disfunkciju (Kehagia et al, 2010). Širok obrazac Ach deplecije pokazan je i PET studijama (Bohnen et al, 2003) ponajviše u frontalnom, parijetalnom i temporalnom režnju, uključujući i hipokampus. Pored neuropsiholoških ispada, čest pratioc PBD su i drugi simptomi kao što su depresija, apatija, paranoidnost i halucinacije (O'Callaghan et al, 2017).

U pokušaju da objasni heterogenost kognitivnih ispada u PB, Kehagia i saradnici su 2013. godine predložili hipotezu po kojoj su PB-BKP i PBD dva nezavisna, ali preklapajuća kognitivna sindroma (Kehagia et al, 2013) (Slika 8). Tako razlikujemo:

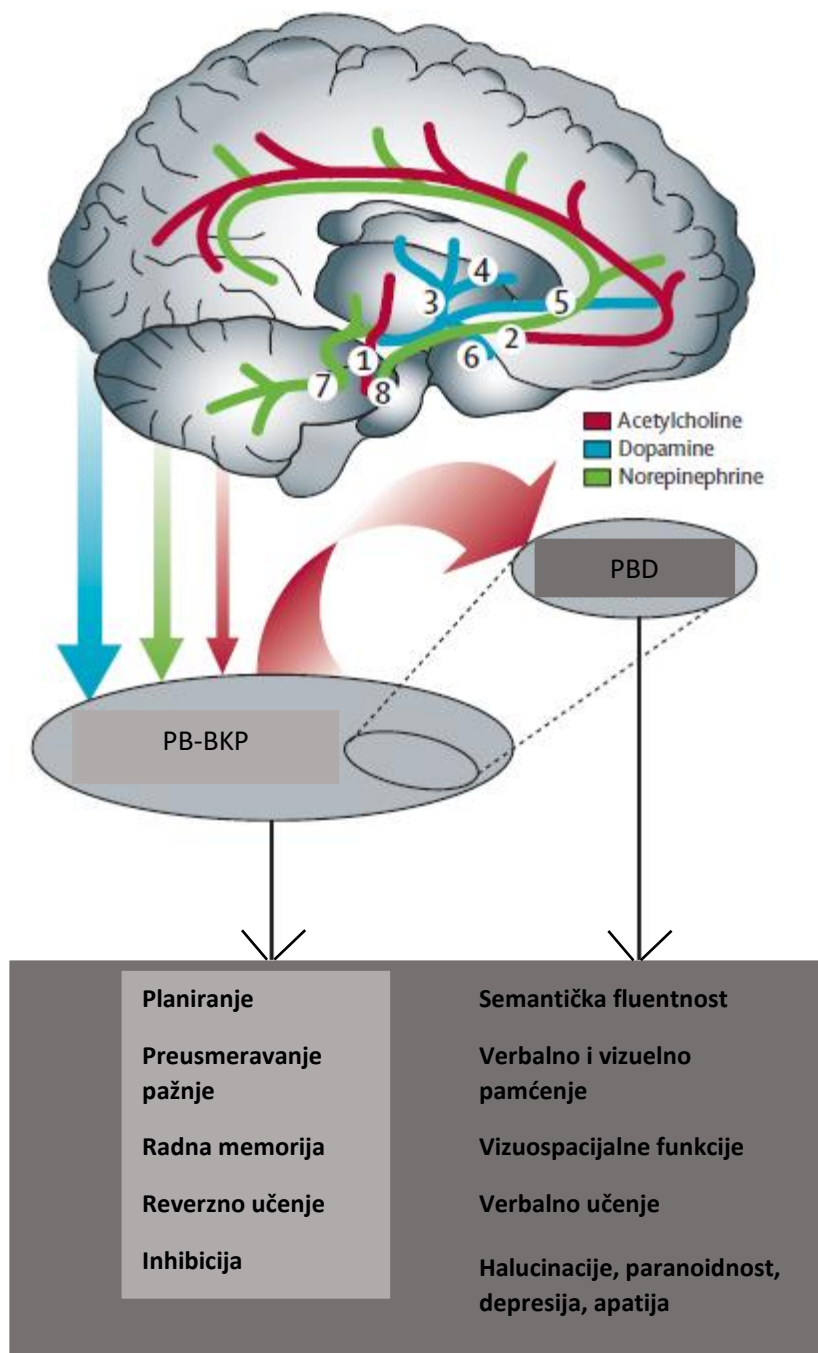
1. pacijente koji se prezentuju uglavnom tremorskom formom PB sa neuropsihološkim deficitima karakterističnim za fronto-strijni sindrom (planiranje, radna memorija, egzekutivne funkcije), koji su posredovani Dop transmisijom, imaju dobar odgovor na Dop supstituciju ali su i podložni Dop predoziranju
2. pacijente koji se prezentuju uglavnom akinetsko-rigidnom formom PB sa neuropsihološkim deficitima karakterističnim za posteriorni kortikalni sindrom (vizuo-prostorne funkcije, konstrukcija, kategorijalna fluentnost), koji su posredovani Ach transmisijom, te holinergički lekovi mogu dovesti do izvesnog olakšanja simptoma, ali koji se karakterišu bržim kognitivnim propadanjem do stadijuma demencije

Bez obzira na predloženu dihotomiju kognitivnih ispada u PB, sa predpostavljenom drugačijom progresijom, mora se naglasiti da između ova dva sindroma postoji širok stepen preklapanja. PBD ne može da postoji izolovano od Dop deplecije, obzirom da je to patofiziološki osnov PB. I ako se Dop disfunkcija pre svega dovodi u vezu sa dizegzekutivnošću i ispadima karakterističnim za frontalni režanj, treba imati u vidu da postoje dopaminergička vlakna MKS koja se pružaju i do parijetalnog i temporalnog režnja, te mogu



doprineti, samim tim i razvoju posteriornih kortikalnih deficita. Ukoliko je ovaj postulat tačan neobično je, ipak, da ovi deficiti nemaju nikakav odgovor na Dop terapiju. Takođe Ach i Nor transmisija mogu posredovati neke od ispada karakterističnih za fronto-strijatni sindrom, doprinoseći egzekutivnoj disfunkciji i poremećajima pažnje. Ipak, definisani sindromi imaju značaj u pokušaju prognoziranja dalje kognitivne deterioracije i imaju takođe, terapijske implikacije.

Slika 8: Dualna hipoteza kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti



Neuropsihološki ispadi i dualna hipoteza kognitivnih poremećaja u PB. Dizegzekutivnost u PB-BKP je uglavnom posredovana fronto-strijatnom dopaminergičkom disfunkcijom (plavo). Noradrenergička transmisija (zeleno) verovatno leži u osnovi poremećaja preusmeravanja pažnje, kao deo dizegzekutivnog sindroma, mada su dalja istraživanja potrebna radi konačne potvrde ove tvrdnje. Izvesni frontalni deficiti mogu biti posredovano i Ach-olinergičkom transmisijom (crveno). PBD karakteriše difuzna kortikalna disfunkcija. Karakteristični amnestički i vizuospacijalni ispadi posredovani su Ach. Deficitarna holinergička transmisija, verovatno, igra najvažniju ulogu u kognitivnoj deterioraciji ka stadijumu PBD (crvena strelica). Na slici su označeni oni putevi koji su najverovatnije implicirani u razvoj kognitivnih poremećaja u PB: holinergički putevi od PPJ do talamusa (1) i od NBM do neokorteksa; dopaminergički putevi od SN (pars compacta) do strijatuma (3); od ventralne tegmentalne aree do nucleus accumbens-a (mezolimbčki put) (4); od ventralne tegmentalne aree do frontalnog korteksa (mezokortiklani put) (5) i od hipotalamusa do hipofize (tuberoinfundibularni put) (6); noradrenergički putevi od lateralne tegmentalne aree do amigdala i hipokampusa (7) i od locus coeruleus-a do hipotalamusa, talamusa, amigdala, korteksa i cerebeluma (8). Serotonergički putevi su takođe verovatno implicirani u razvoj poremećaja kognicije u PB (nije prikazano).

Skraćenice (po abecednom redu): Ach- acetyl-holin, NBM - nucleus basalis Meynert, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKP - PB sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - demencija u PB, PPJ - pedinkulopontino jedro, SN - substantia nigra

Preuzeto iz: Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1200-1213.

### 1.3 Dijagnoza kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

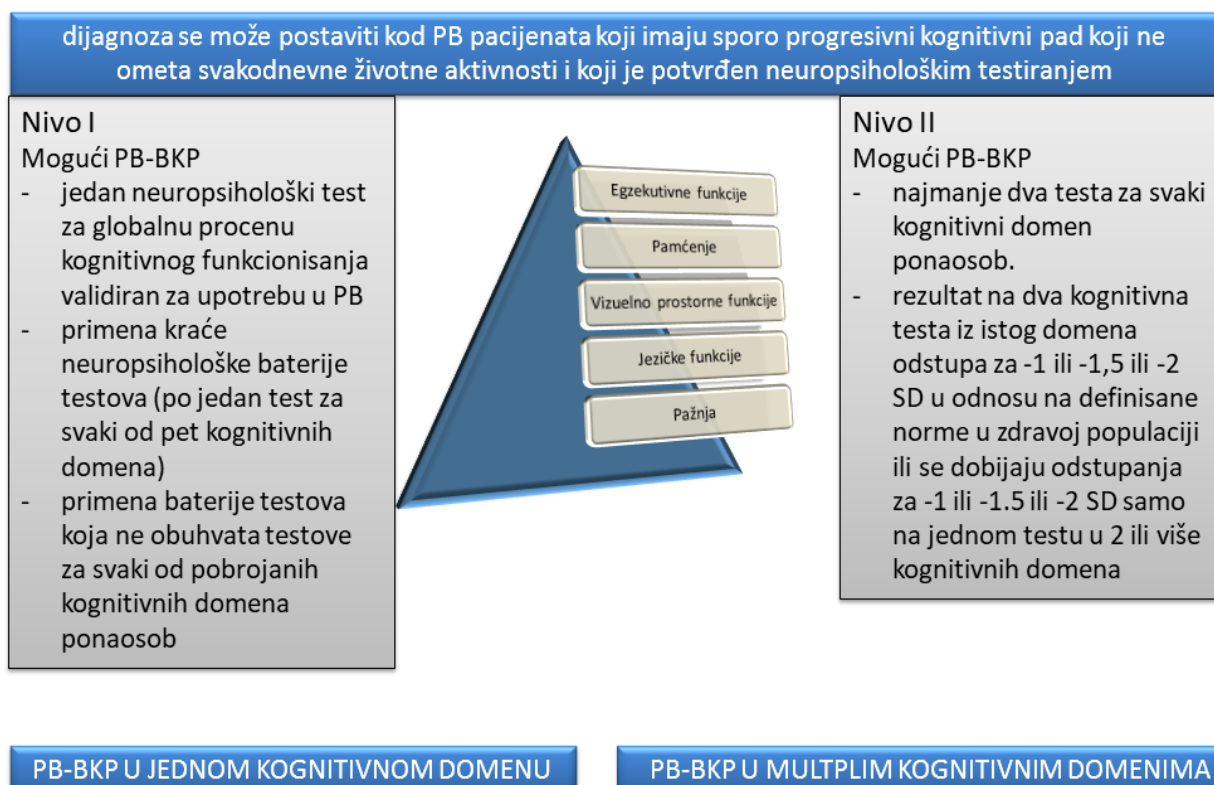
#### 1.3.1 Dijagnoza blagog kognitivnog poremećaja

Tokom godina klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze BKP u PB su se menjali što je dovelo do metodoloških nejasnoća koje su otežavale proces postavljanja dijagnoze PB-BKP i uticale na utvrđivanje prevalencije i prediktivnog značaja za kasniji razvoj demencije kod obolelih pacijenata (Litvan et al, 2011). Radna grupa Društva za poremećaje pokreta je 2012. godine definisala najnovije kliničke kriterijume za postavljanje dijagnoze PB-BKP (MDS-MCI Task force guidelines) (Slika 9) (Litvan et al, 2012). Prema ovim kriterijumima dijagnoza se može postaviti kod PB pacijenata koji imaju sporo progresivni kognitivni pad koji ne ometa svakodnevne životne aktivnosti i koji je potvrđen neuropsihološkim testiranjem. Prvi nivo sigurnosti dijagnoze (Nivo I) podrazumeva postavljanje dijagnoze mogućeg PB-BKP primenom ili jednog neuropsihološkog testa za globalnu procenu kognitivnog funkcionisanja validiranog za upotrebu u PB ili primenom kraće neuropsihološke baterije testova (koju čini po jedan test za svaki od pet kognitivnih domena - pažnja i radna memorija, egzekutivne funkcije, jezik, pamćenje, vizuelno prostorne funkcije) ili primenom baterije testova koja ne obuhvata testove za svaki od pobrojanih kognitivnih domena. Drugi nivo sigurnosti (Nivo II) omogućava veći stepen senzitivnosti pri postavljanju dijagnoze PB-BKP i njegovu dalju klasifikaciju. Za ovaj stepen sigurnosti potrebna je primena detaljnije neuropsihološke baterije testova koja se sastoji od najmanje dva testa za svaki kognitivni domen ponaosob. Smatra se da je nalaz na neuropsihološkoj proceni indikativan za postavljanje dijagnoze BKP ukoliko rezultat na dva kognitivna testa iz istog domena odstupa za -1 ili -1,5 ili -2 SD u odnosu na definisane norme u zdravoj populaciji ili se dobijaju odstupanja za -1 ili -1.5 ili -2 SD samo na jednom testu u 2 ili više kognitivnih domena. Ukoliko nema navedenih podataka, dozvoljeno je da se kao kriterijum za postavljanje dijagnoze PB-BKP uzima značajan pad u odnosu na premorbidni nivo kognitivnog funkcionisanja ili postoji progresivno lošije funkcionisanje na ponavljanim neuropsihološkim testovima. Isključujući kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB-BKP su: prisustvo PBD, prisustvo drugih bolesti koje mogu objasniti kognitivni deficit (delirijum, moždani udar, depresija, metaboličke bolesti, neželjeni efekat lekova, povreda glave i slično) ili drugih stanja povezanih sa PB (anksioznost, depresija, prekovremena dnevna pospanost, psihoza i slično) koja bi prema mišljenju kliničara mogla značajno uticati na neuropsihološku procenu. Klinički, PB-BKP je heterogen entitet, te su predložene podele PB-BKP prema ekstenzivnosti kognitivnih ispada na BKP u jednom kognitivnom domenu i BKP u multiplim kognitivnim domenima; prema zahvatanju amnestičkog domena na amnestički i

ne-amnestički PB-BKP, mada se predlaže da preciziranje zahvaćenih domena najbolje opisuje prisutni kognitivni ispad (Goldman et al, 2015).

Predloženi kriterijumi predstavljaju neophodni prvi korak ka uniformnoj definiciji PB-BKP u različitim kliničkim i istraživačkim uslovima, ali je potrebna dalja validacija i procena njihove primenjivosti. Potencijalni problem kod određivanja specifičnosti i senzitivnosti su metodološke razlike u različitim studijama, obzirom da, za sada, nije još uvek postignut konsenzus vezano za pragovnu vrednost koja će se koristiti za procenu učinka na neuropsihološkim testovima ( -1SD, - 1,5SD ili -2SD), koliko testova treba koristiti (Nivo I ili Nivo II), koji su to testovi, a i normativne vrednosti dobijene su na različite načine u različitim populacijama.

Slika 9: Dijagnoza blagog kognitivnog poremećaja u Parkinsonovoj bolesti



Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem

U jednoj od prvih validacionih studija Goldmanove i saradnika (Goldman et al, 2013.) ispitana je senzitivnost i specifičnost MDS Task Force PB-BKP kriterijuma u odnosu na različite pragovne vrednosti (Tabela 3). Zaključeno je da pragovna vrednost od -2SD, uz korišćenje najmanje dva neuropsihološka testa po domenu (Nivo II MDS kriterijuma) obezbeđuje najbolju diskriminaciju između pacijenata sa PB-BKP i onih sa očuvanom

kognicijom. U skorašnjoj studiji Uysal-Cantürk i saradnici (Uysal-Cantürk et al, 2018.) su utvrdili da Nivo I sigurnosti nije dovoljno senzitivna/specifična da detektuje PB-BKP. 2014. godine pokrenuta je inicijativa za validaciju ovih kriterijuma na više od 5000 PB pacijenata i 1700 kontrolnih subjekata, čiji se rezultati očekuju. 2015. (Goldman et al, 2015) objavljene su i preporuke za neuropsihološke testove, koji bi se koristili u procesu postavljanja dijagnoze PB-BKP. Na osnovu svega navedenog, može se zaključiti da je napravljen veliki napredak u naporima da se dijagnoza PB-BKP uniformiše, ali da su dalja ispitivanja neophodna pre konačnog konsenzusa.

Tabela 3: Dijagnoza blagog kognitivnog poremećaja u Parkinsonovoj bolesti, prema MDS Task Force kriterijumima, uz korišćenje različitih pragovnih vrednosti za procenu učinka na neuropsihološkim testovima

Pragovna vrednost	br pacijenata	Senzitivnost, % (95% CI)	Specifičnost, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	k (95% CI)
<b>1 SD</b>	69	97.9 (88.9–99.7)	21.4 (8.3–41.0)	68.1 (55.8–78.8)	85.7 (42.2–97.6)	0.23 (0.05-0.41)
<b>1.5 SD</b>	56	93.8 (82.8–98.6)	60.7 (40.6–78.5)	80.4 (67.6–89.8)	85 (62.1–96.6)	0.58 (0.39-0.77)
<b>2 SD</b>	47	85.4 (72.2–93.9)	76 (59.0–91.7)	87.2 (74.3–95.1)	75.9 (56.5–89.7)	0.64 (0.46-0.81)
<b>2.5 SD</b>	29	58.3 (43.2–72.4)	96.4 (81.6–99.4)	96.6 (82.2–99.4)	57.5 (42.2–71.7)	0.48 (0.31-0.65)

Skraćenice (po abecednom redu): CI - confidence interval, interval poverenja, MDS - Movement Disorder Society, Društvo za poremećaje pokreta, NPV - negativna prediktivna vrednost, PB - Parkinsonova bolest, PPV - pozitivna prediktivna vrednost, SD - standardna devijacija

Preuzeto iz: Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(14):1972-1979.

### 1.3.2 Dijagnoza demencije

Dijagnoza demencije u PB postavlja se na osnovu kriterijuma preporučenih od radne grupe Društva za poremećaje pokreta 2007. godine (Dubois et al, 2007). Nivo 1 predloženih kriterijuma osigurava postavljanje dijagnoze PBD u kliničkim uslovima i ne zahteva usko poznavanje neuropsiholoških testova, dok Nivo II obezbeđuje detaljniju deskripciju neuropsiholoških ispada i preporučuje se za korišćenje u ustraživanjima, uključujući i longitudinalno praćenje.

Prema algoritmu za postavljanje dijagnoze PBD preporučuje se da se prvi nivo dijagnoze koristi za tzv "kratki pregled (skrining) pored postelje" gde bi se na lak, brz i praktičan način moglo utvrditi da li kod pacijenta koji već ima dijagnozu PB postoje kognitivni ispadi u mutliplim kognitivnim domenima, koji ometaju svakodnevne životne aktivnosti, a nisu potencijalno izazvani drugim stanjima (teška depresija, delirijum, teža somatska oboljenja, itd). Ako su ovi uslovi ispunjeni (Tabela 4) tada se može postaviti dijagnoza verovatne PBD. Kod

pacijenata sa ovom dijagnozom, Nivo II procene, daje detaljniji uvid u prisutne neuropsihološke ispade, omogućava njihovu karakterizaciju i praćenje elemenata koji mogu biti responsivni na različite terapijske intervencije (Dubois et al, 2007). Kako kod pacijenta već postoji dijagnoza PBD (na osnovu Nivoa I kriterijuma), Nivo II obezbeđuje preporuke za neuropsihološke testove i procene u sklopu Nivoa II su kvalitativne, te nemaju dijagnostičke pragovne vrednosti (Dubois et al, 2007).

Nekoliko studija ispitivalo je senzitivnost i specifičnost Nivoa I predloženih kriterijuma. U studiji Bartona i saradnika (Barton et al, 2012) 15 od 91 PB subjekata je klasifikovano kao PBD (srednje godine starosti  $66.3 \pm 9.7$  godina). Senzitivnost Nivoa I kriterijuma procenjena je na 46%, sa prevalencom 7,7%, dok je specifičnost iznosila 1. Reidel i saradnici (Riedel et al, 2008) su, slično, utvrdili da je senzitivnost predložene kratke neuropsihološke procene 50%. U studiji Di Battista i saradnika (Di Battista et al, 2011), koristeći DSM IV kriterijume kao referentne, prijavljeno je da je na njihovom uzroku od 76 PB pacijenata (srednje godine starosti  $69.3 \pm 8.5$  godina), sa prevalencom PBD od 12% (ukupno 9 pacijenata, srednje godine starosti  $77 \pm 5.4$  godina) senzitivnost Nivoa I MDS Task Force kriterijuma iznosila 78 %, sa specifičnošću od 95.5%, pozitivnom prediktivnom vrednošću (PPV) do 70%, negativnom prediktivnom vrednošću (NPV) od 97% i tačnošću od 93.4%.

Tabela 4: Nivo I dijagnoze demencije u Parkinsonovoj bolesti, prema preporukama radne grupe Društva za poremećaje pokreta (MDS Task Force)

- Dijagnoza PB zasnovana na važećim kriterijumima Banke Mozgova (Hughes et al, 1992)
- PB se razvila pre demencije
- MMSE (Folstein et al, 1975) manje od 26
- Kognitivna oštećenja su dovoljno ozbiljna da ometaju svakodnevne životne aktivnosti
- Nezadovoljavajući učinak na najmanje dva od sledeća četiri testa:
  1. MMSE serijacija (Folstein et al, 1975) ili nabranje meseci u godini unazad
  2. Test fonemske fluentnosti ili Test Crtanja sata (Lezak, 1983)
  3. MMSE precrtavanje (Folstein et al, 1975)
  4. MMSE prisećanje (Folstein et al, 1975)

*Pristustvo jednog od sledećih poremećaja raspoloženja i ponašanja: apatija, depresija, sumanute ideje ili prekomerena dnevna pospanost mogu podržati dijagnozu verovatne PBD.*

*Prisustvo teške depresije, delirijuma ili bilo kog drugog poremećaja koji može prouzrokovati poremećaj kognitivnih funkcija čini dijagnozu nesigurnom.*

Skraćenice (po abecednom redu): MMSE - Mini Mental Skala, Mini Mental State Examination, PB - Parkinsonova bolest

I ako je potreba za kratkom i preciznom procenom koja bi kliničara usmerila da dijagnozu PBD opšte prepoznata, uviđa se da senzitivnost važećih dijagnostičkih kriterijuma nije uvek zadovoljavajuća, te postoje pokušaji da se ona poboljša, jedan od kojih je predlog da se psihijatrijski simptomi (kao što su depresija, apatija, halucinacije, psihoza) koji su čest pratioc PBD uključe u dijagnozu ovog stanja (Barton et al, 2012) mada zvanične preporuke još uvek ne postoje.

### 1.3.3 Diferencijalna dijagnoza kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Kako se dijagnoza kognitivnih poremećaja u PB postavlja kod pacijenata kod kojih već postoji dijagnoza PB, tj oni pokazuju znake parkinsonizma, sa još uvek opšte prihvaćenim kliničkim pravilom da se parkinsonizam mora razviti najmanje godinu dana pre pojave demencije, diferencijalna dijagnoza poremećaja kognicije u PB je značajno sužena. Smatra se da treba isključiti pre svega potencijalne simptomatske uzroke ovih stanja, potom napraviti diferencijaciju prema drugim neurodegenerativnim oboljenjima koja mogu dati sličnu kliničku sliku, a pre svega demenciji sa LT.

Među potencijalnim simptomatskim uzrocima kognitivnih poremećaja u PB, kao najčešći izdvajaju se:

- Vaskularni uzroci: strateški moždani udar u regionima kritičnim za kogniciju /npr temporalni ili frontalni režanj/ ili bolest malih KS mozga
- Infektivni uzroci: infekcije centralnog nervnog sistema (CNS) ili druge sistemske infekcije
- Metabolički uzroci: hipotiroidizam, deficijencija vitamina B grupe (Vit B12, Vit B1), popuštanje bubrega, hiper ili hipoglikemija i sl...
- Strukturni: primarne ili sekundarne neoplazme CNS-a
- Jatrogeni: izazvani prekomerenom upotrebom levo-dope, ili drugim lekovima, među kojima su najčešće korišćeni skopolamin, opioidni analgetici /morfin, kodein.../, benzodiazepini, naproksen, kortikosteroidi, antibiotici /hinoloni/, antihistaminici, atropin, insulin, beta blokatori, antipsihotici, triciklični antidepresivi, litijum, barbituratni anestetici...
- Psihijatrijski: epizoda major depresije, psihoze, delirijum...

Treba naglasiti da se ni jedno od nabrojanih stanja ne prezentuje isključivo kombinacijom parkinsonizma i poremećaja kognitivnih funkcija, već da ova stanja daju druge

pridružene simptome i znake koje nas usmeravaju ka dijagnozi kao što su: piramidni i drugi neurološki deficit koji nije isključivo vezan za parkinsonizam, febrilnost, gojaznost, promena funkcije sistemskih organa (icterus, anurija i slično). Takođe, ova stanja prema svom toku ne odgovaraju neurodegenerativnoj etiologiji, obzirom da nastaju akutno do subakutno i pokazuju bržu progresiju nego što se obično viđa u neurodegenerativnim demencijama. Posebno treba istaći da kod brze promene kognitivnog statusa u PB treba obavezno proveriti funkciju sistemskih organa, ciljano tražiti infekciju i napraviti upotrebljenih retrospektivu lekova i doza koje je pacijent dobijao. Ova stanja takođe mogu biti i reverzibilna, ukoliko su prepoznata, što je još jedna od karakteristika koja ih izdvaja od demencije u PB.

Vezano za neurodegenerativna oboljenja koja mogu ući u diferencijalno dijagnostički opseg poremećaja kognicije u PB pre svega su to parkinsonizam plus sindromi kao što su progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i kortiko-bazalni sindrom (KBS), a u širem smislu mogu se razmatrati i fronto-temporalna demencija (FTD) i Alzheimerova bolest (AB). Kliničke karakteristike koje odvajaju ova stanja od PB-BKP i PBD naglašene su u Tabeli 5.

#### Demencija sa Lewy-jevim telima

Ipak, najvažnija diskriminacija prema drugim neurodegenerativnim demencijama je prema demenciji sa Lewy-jevim telima (DLT). Kliničku sliku DLT karakterišu progresivna demencija sa predominantnim ispadima na vizuelno-prostornom planu, sa ubedljivim fluktuacijama kognitivnog statusa, vizuelnim halucinacijama i parkinsonizmom, pri čemu ne moraju svi karakteristični klinički znaci biti prisutni u isto vreme (Tabela 6) (McKeith et al, 1996).

Prema važećim kriterijumima u DLT, parkinsonizam i demencija treba da se jave u okviru godinu dana, dok kod PBD latentna javljanja demencije posle motornih simptoma PB treba da iznosi više od godinu dana (Dubois et al, 2007). Za razliku od PB, parkinsonizam koji vidamo u DLT je najčešće simetričan, tremor u miru se ređe javlja, obično postoji slabiji efekat na dopaminergičku terapiju, kao i rana pojava posturalne nestabilnosti (Burn et al, 2003). Neuropsihološki profil u DLT odgovara pre svega oštećenjima u domenu pažnje, egzekutivnih i vizuelno-prostornih funkcija uz, barem u početku bolesti, relativno očuvano epizodično pamćenje (Simard et al, 2000). I ako se ovakvi kognitivni ispadi mogu javiti i u PBD, češća rana pojava dobro formiranih vizuelnih halucinacija i fluktuacija u kognitivnom funkcionisanju u DLT, odvaja ovaj entitet od PBD (McKeith et al, 2004). Međutim i pored pobrojanih razlika diferencijalna dijagnoza PBD i DLT nije uvek laka, što nosi velike kliničke implikacije,



obzirom na razlike u zbrinjavanju pacijenata i prognozi bolesti, Naime, pored pomenute slabijeg reagovanja na dopaminergičku terapiju u DLT može postojati i preosetljivost na istu kao i preosetljivost na neuroleptičku terapiju (McKeith et al, 2004). Pored pobrojanih kliničkih sličnosti, smatra se i da je patološka osnova DLT i PBD gotovo ista, stimo sto u DLT obično postoji veće opterećenje PPLT nego u PBD (McKeith et al, 2004).

Obzirom na pomenute kliničke i patološke sličnosti između DLT i PBD, u najnovijoj predloženoj reviziji dijagnostičkih kriterijuma za PB (Postuma et al, 2017) predloženo je da treba napustiti arbitrarnu granicu od godinu dana između pojave demencije i parkinsonizma i da demencija ne treba više da bude isključujući kriterijum za postavljanje dijagnoze PB, te da se pacijenti oboleli od PB kod kojih se rano razvije demencija mogu klasifikovati kao PB, DLT subtip. Međutim, ovaj predlog naišao je na veliko negodovanje kliničara, koji naglašavaju da naša znanja o patofiziologiji i etiologiji DLT i PB nisu dovoljna da bismo sa sigurnošću tvrdili da je jedna bolest u pitanju i da važeći dijagnostički kriterijumi omogućavaju identifikaciju pacijenata koji će imati drugačiji tok bolesti i zahtevati drugačiji terapijski tretman, te da se treba i dalje držati važećih kliničkih dijagnostičkih kriterijuma (Boeve et al, 2016). Dalja saznanja o patofiziologiji bolesti sa LT daće konačan odgovor na ovu dilemu.

Tabela 5: Kliničke karakteristike koje diferencijaraju blagi kognitivni poremećaj i demenciju u Parkinsonovoj bolesti od drugih neurodegenerativnih demencija

Dijagnoza	Kliničke razlike prema PB-BKP i PBD
<b>Progresivna supranuklearna paraliza</b>	Kognitivni ispadi: slični kao u PB, ali sa predominantnim zahvatanjem egzekutivnih funkcija, mogu se javiti pre nego prođe godinu dana od pojave parkinsonizma, ređa pojava halucinacija... Neurološki nalaz: poremećaj pokretljivosti bulbusa, rana pojava posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda, padovi, simetrični parkinsonizam, slab dogovor na levo-dopu, piramidni znaci, brža progresija...
<b>Kortiko-bazalni sindrom</b>	Kognitivni ispadi: češći tzv "kortikalni fenomeni" kao što su dizetrija, neglekt, apraksija, odsustvo halucinacija... Neurološki nalaz: simetričan parkinsonizam, nereaktivan na levo-dopu, fenomen senzornog zanemarivanja ("alien limb")...
<b>Fronto-temporalna demencija</b>	Kognitivni ispadi: Predominantni ispadi na bihevioralnom ili jezičkom planu, praćeni drugim neuropsihološkim poremećajima u toku bolesti... Neurološki nalaz: uglavnom uredan, ukoliko se javi parkinsonizam, on je obično blago izražen, simetričan, nereaktivan na levo-dopu, na koju može postojati i neželjena reakcija..
<b>Alzheimerova bolest</b>	Kognitivni ispadi: predominantni amnestički poremećaj od početka bolesti, ili vizuelno-prostorni ili jezički u atipičnim formama... Neurološki nalaz: uglavnom uredan, ukoliko se javi parkinsonizam, on je obično blago izražen, simetričan, nereaktivan na levo-dopu, na koju može postojati i neželjena reakcija..

Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKP - PB sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - demencija u PB

Tabela 6: Dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze demencije sa Lewy-jevim telima

Centralna (ključna) karakteristika	Demencija koja se karakteriše kao progresivno kognitivno oštećenje koje dovodi do narušene samostalnosti u obavljanju svakodnevnih i profesionalnih aktivnosti. Posebno mogu biti izraženi ispadi na planu pažnje, egzekutivnih i vizuo-prostornih funkcija.
Glavne karakteristike	Fluktuacije u kognitivnom funkcionisanju i/ili stanju svesti Vizuelne halucinacije-dobro formirane Parkinsonizam koji nije izazvan lekovima
Sugerišuće karakteristike	Poremećaj REM spavanja Izražena osetljivost na tipične neuroleptike Nalaz sniženog preuzimanja dopamina u bazalnim ganglijama (BG) uz pomoć SPECTa ili PETa
Verovatna DLT	Centralna karakteristika i dve glavne karakteristike ili 1 glavna i 1 sugerišuća karakteristika
Moguća DLT	Centralna karakteristika i 1 glavna karakteristika ili više sugerišućih karakteristika
Podržavajuće karakteristike	Ponavljani padovi ili sinkope; prolazni, neobjašnjeni gubici svesti; izražena autonomna disfunkcija (urinarna inkontinencija, ortostatska hipotenzija...); halucinacije u drugim modalitetima; sistematizovane iluzije; depresija; relativna očuvanost struktura MTL na CT/MR mozga; smanjen metabolizam okcipitalnih režnjeva na SPECT ili PET snimcima; patološki MIBG; prominentna osnovna sporotalasna EEG aktivnost sa povremenim ostrim talasima nad temporalnim regionima

Skraćenice (po abecednom redu): CT-kompjuterizovana tomografija, DLT-demencija sa Levijevim telima, MIBG: [I-123] miokardna scintigrafija, MR-magnetna rezonanca, MTL-medijalni temporalni lobus, PET-pozitronska emisiona tomografija, REM- rapid eye movement, SPECT- jedno-fotonska emisiona kompjuterska tomografija

## 1.4 Epidemiologija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

### 1.4.1 Epidemiologija blagog kognitivnog poremećaja

Prevalenca PB-BKP u različitim studijama pokazuje široke varijacije i to ne samo u odnosu na dijagnostičke kriterijume koji su korišćeni, već i u odnosu na ispitivanu populaciju, broj i vrstu korišćenih neuropsiholoških testova i pragovne vrednosti kojim se identifikuje patološki učinak na neuropsihološkim merama (Yarnall et al, 2013). Smatra se i da uključivanje upitnika sa subjektivnim kognitivnim žalbama značajno povećava procenat identifikovanih PB-BKP pacijenata (Caviness et al, 2007).

Tokom dosadašnjih istraživanja zaključeno je učestalost PB-BKP u vezi, između ostalog i sa samim karakteristikama ispitivanog uzorka, tj zavisi od toga da li je uzorak populacioni ili se radi o hospitalizovanim bolesnicima, da li je studija incidentna ili prevalentna, zatim starosti ispitivane populacije, stadijuma PB, kao i od karakteristika kontrolne

grupe (Yarnall et al, 2013). Bez obzira na neke od objavljenih preporuka (Goldman et al, 2015) zvaničan konsenzus o tome koje i koliko neuropsiholoških testova treba koristiti još uvek nije postignut. Sugerise se da korišćene većeg broja testova može dovesti do pojave lažno pozitivnih rezultata (Yarnall et al, 2013).

Yarnall i saradnici (Yarnall et al, 2013) analizirajući PB-BKP studije pre Litvanovih kriterijuma (Litvan et al, 2012) identifikovali su 14 studija, od kojih je 9 koristilo pragovnu vrednost od -1.5SD ispod učinka zdrave populacije, tri sa -1SD, i jednu sa -2SD, kao i jednu bez jasno definisane pragovne vrednosti. Smatra se da "blaža" pragovna vrednost može biti previše inkluzivna i voditi ka lažno pozitivnoj dijagnozi (Yarnall et al, 2013). Ovo je pokazano i u studiji Novo Zelandskih autora koji su evaluirali 143 PB pacijenata i 50 uparenih kontrola sa ukupno 20 neuropsiholoških mera (Dalrymple-Alford et al, 2011). Prevalenca PB-BKP je bila 14% sa pragovnom vrednošću od -2SD, ali se povećavala do 89% kada je korišćena vrednost od -1SD. Analizirajući studije nakon 2012. godine koje su koristile zvanične PB-BKP dijagnostičke kriterijume (Litvan et al, 2012) zaključeno je da incidentne studije sa PB pacijentima u prvoj fazi bolesti, koji nisu na terapiji, prijavljuju, neiznenađujuće, najnižu prevalencu PB-BKP (14.8% ref 11, 18.9% ) (Aarsland et al, 2009) dok se sa dužim trajanjem bolesti nalazi i veća učestalost ovog kognitivnog poremećaja (52.8%) (Janvin et al, 2006). Međutim, u longitudinalnoj studiji Williams-Gray i saradnika (Williams-Gray et al, 2007), prijavljena je prevalenca PB-BKP od 57% kod PB pacijenata sa prosečnim trajanjem bolesti od 3.5 godine. U pokušaju da pomire metodološke razlike u objavljenim studijama Aarsland i saradnici (Aarsland et al, 2010) su napravili meta analizu na 1000 pacijenata u osam Evropskih i Američkih centara. 25.8% pacijenata (95% CI: 23.5-28.2) su klasifikovani kao PB-BKP, koristeći pragovnu vrednost od -1.5SD ispod normi definisanih među kontrolnim subjektima koji su bili upareni sa pacijentima prema godinama i edukaciji, ali su i u ovoj analizi uočene značajne varijacije među uključenim centrima. Zbog svega gore navedenog nastavljaju se naponi za validaciju važećih dijagnostičkih kriterijuma a sa ciljem postizanja konsenzusa oko uočenih metodoloških nejednakosti.

#### 1.4.2 Epidemiologija demencije

U studiji Cummingsa i saradnika (Cummings et al, 1988), jednom od prvih ozbiljnih revijskih radova, prijavljena je prevalenca PBD od 40% na 4336 bolesnika. Međutim studija je uključila samo pacijente iz tercijalnih centara specijalizovanih za PB i nisu isključivani pacijenti koji su imali kliničke karakteristike DLT. Druga revijska analiza koja je uključila 13

studija i 1767 pacijenata, sa strožijim inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima prijavila je prevalencu od 31.3% (Aarsland et al, 2005). Ova analiza uključila je i 24 studija koje su ispitivale prevalencu demencije u opštoj populaciji, i nađeno je da 3-4% dementnih pacijenata pripada upravo PBD grupi. Procenjena prevalenca PBD u opštoj populaciji starijoj od 65 godina iznosi 0.3-0.5% (Aarsland et al, 2005)

Longitudinalne populacione studije (Aarsland et al, 2010), prijavljuju stopu incidence od 95.3 (Aarsland et al, 2001), 107.1 (McKeith et al, 2005) i 112.5 (Marder et al, 1995) na 1000 pacijent-godina, sugerišući da će oko 10% posto obolelih od PB godišnje razviti demenciju. Procenjeno je da je relativni rizik za razvoj demencije u PB je 1.7 (Marder et al, 1995) do 4.7 (de Lau et al, 2005), 5.1 i 5.9 (Aarsland et al, 2001) puta veći nego u zdravoj populaciji. Primećuju se varijacije u prijavljenim vrednostima i one mogu biti posledica metodoloških razlika među studijama, kao i korišćenja različitih kriterijuma za dijagnozu. Objavljene su i dve populacione studije koje su ispitivale pojavu PBD. U The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (Yip et al, 2006) ispitivano je više od 13000 osoba starijih od 65 godina. Posle 6 godina praćenja 3% ispitanika razvilo je PBD. Taj procenat među dementnim subjektima iznosio je 2%, a među nedementnim 1%, sa procenjenim OR (Odds Ratio) od 3.5 (1.3-9.3). U Rotemdarskoj studiji, tokom 6,9 godina praćenja 15% PB bolesnika i 4,9% zdravih ispitanika razvili su demenciju sa hazard ratio od 2.80 (1.79-4.38).

Međutim, Sidnejska studija (Reid et al, 1996), koja je pratila novodijagnostifikovane PB pacijente, sada već duže od 20 godina, dala nam je najviše informacija u epidemiologiji PBD. Na baseline poseti 17% pacijenata klasifikovano je kao PBD. Učestalost demencije u daljem praćenju bila je 26% na 3, 28% na 5, 48% na 15 i čak 83% na 20 godina. Vredno je pomenuti da je na 15 godišnjem preseku svega 15% od 136 praćenih bolesnika bilo bez kognitivnog poremećaja (Hely et al, 2008). Većina studija prijavljuje da je vreme od početka PB do razvoja PBD u proseku deset godina (Hely et al, 2008). Takođe prijavljeno je da je očekivani životni vek duži kod PB pacijenata bez demencije (8 godina bez PBD, 3 godine sa PBD, u proseku). Međutim i ako je prema do sada iznetim podacima jasno da je rizik od demencije u PB gotovo univerzalan, postoje pacijent koji i posle decenija bolovanja ne razviju kognitivne poremećaje.

## 1.5 Demografske i kliničke karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti

Kako je već rečeno kognitivni poremećaji u PB su heterogen entitet i teško je izdvojiti kliničke karakteristike koje su sa istima univerzalno povezane, međutim dosadašnje studije izdvajaju neke demografske, motorne i nemotorne korelate.

### 1.5.1 Demografske karakteristike

Od svih ispitivanih demografskih karakteristika godine starosti pokazuju najsnažniju asocijaciju sa razvojem kognitivnog deficita u PB, i to često nezavisno od godina na početku bolesti i trajanja bolesti (Moore et al, 2014), što sugeriše umešanost drugih patologija, pored PPLT u kognitivnu deterioraciju u PB. U CamPaIGN studiji (Williams-Gray et al, 2013) nađena je povezanost između PBD i microtubule associated protein tau (MAPT) genotipa, sugerišući da tau patologija doprinosi razvoju kognitivnog oštećenja. Prijavljena je i asocijacija godina starosti i količine  $\beta$ -amiloidne patologije u PBD (Compta et al, 2011). Samim tim zaključeno je da sa starenjem verovatno postoji veća akumulacija tau i  $\beta$ -amiloidne patologije koja sinergistički sa PPLT dovodi do češće pojave PBD (Irwin et al, 2013). Pored starenja, prijavljeno je i da niži nivo edukacije, kao i dužina trajanja PB mogu biti povezani sa PB-BKP i PBD (Yarnall et al, 2013).

U poslednje vreme takođe su veoma aktuelna i ispitivanja uticaja vaskularnih faktora rizika koji se mogu modifikovati na poremećaj kognicije u PB. Name povezanost vaskularne patologije, pre svega subkliničke bolesti malih krvnih sudova mozga i poremećaja kognicije u PB od ranije je poznata (Veselý et al, 2016). Smatra se da vaskularna patologija doprinosi već oštećenju neuralnoj konektivnosti u PB, i time pospešuje razvoj određenih motornih simptoma, kao što su poremećaji hoda i predominantna aksijalna oštećenja, dovodi do slabije reaktivnosti na levo-dopu, ali takodje predisponira pacijente za razvoj kognitivnog oštećenja (Veselý et al, 2016). Skorija istraživanja (Malek et al, 2016, Kotagal et al, 2015, Stojkovic et al, 2018) pokazala su i vezu između modifikujućih vaskularnih faktora rizika i PB-BKP i PBD, čime se otvara put ka potencijalnim preventivnim strategijama u PB.

### 1.5.2 Motorne karakteristike

Teže motorno oštećenje (veći skorovi na Unified Parkinsons Disease Rating Scale - UPDRS, veći Hoehn and Yahr - HY stadijum bolesti) povezani su sa PB-BKP, a naročito PBD (Yarnall et al, 2013)

Posebno se izdvaja i veza između forme bolesti sa predominantnim poremećajima posturalnosti i hoda (postural instability, gait disorder - PIGD) sa poremećajima kognicije u PB (Moore et al, 2014). U 8-godišnjoj prospektivnoj studiji (Alves et al, 2006) nijedan pacijent sa tremor-dominantnom (TD) formom bolesti nije razvio demenciju i MMSE skorovi ovih pacijenata su ostali stabilni tokom perioda praćenja, dok su pacijenti koji su započeli studiju sa PIGD formom bolesti ili se u istu konvertovali tokom vremena pokazali značajniju deterioraciju ka PBD i progresivno smanjenje MMSE skorova. Konverzija iz TD u PIGD formu bolesti je undirekcionalna, a razvoj aksijalnih simptoma prate i poremećaji kognicije i slabija reaktivnost na levo-dopu, što sve ukazuje na umešanost drugih neurotransmiterskih sistema, osim dopaminergičkog, pre svega holinergičkog, a pokazano je i povećano prisustvo  $\beta$ -amiloidne patologije kod ovih pacijenata (Alves et al, 2006). Međutim nisu sve studije našle povezanost PIGD fenotipa sa PB-BKP i/ili PBD (Stefanova et al, 2015, Stojkovic et al 2018). Čak i kada ova veza nije potvrđena, identifikovane su izvesne motorno-kognitivne korelacije. U studiji Stefanove i saradnika (Stefanova et al, 2015) pokazana je povezanost bradikineze sa poremećajima pamćenja, kao i tremora i aksijalnih motornih simptoma sa poremećajima pažnje, kod PB pacijenata u HY1 stadijumu bolesti. U istom centru studija na 130 pacijenata u svim stadijumima bolesti (Stojković et al, 2018) pokazala je povezanost bradikineze i rigiditeta sa dizegzekutivnošću, poremećaj hoda i posturalnosti sa poremećajima pažnje, dok je težina aksijalnih simptoma korelirala sa ispadima u svim ispitanim neuropsihološkim domenima.

### 1.5.3 Nemotorne karakteristike

U 4-godišnjoj prospektivnoj studiji Postuma i saradnika (Postuma et al, 2012) poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja (PPREMFS) izdvojen je kao jedan od prediktora PBD. Tačnije, veza između ova dva stanja je u ovoj studiji toliko bila jaka, da su samo pacijenti sa poremećajem ponašanja u REM fazi spavanja razvili demenciju. I druge studije, ali sa kraćim periodom praćenja potvrdile su ove nalaze (Moore et al, 2014), posebno ukazujući na vezu klinički manifestnog, pre nego subkliničkog PPREMFS. Autori su zaključili da je u osnovi ove povezanosti stoji širenje PPLT do limbičkog sistema (Postuma et al, 2012).

Skorašnje studije ukazuju da neki od autonomnih simptoma u PB, kao što su konstipacija, urinarna inkontinencija, ortostatska hipotenzija, erektilna disfunkcija mogu da predatičaju razvoj PB i DLT i do 20 godina, da su čest pratilac PDB i mogući prediktor dužine preživljavanja (Stubendorff et al, 2012). Prisustvo ovih simptoma, kao i sama PBD, ukazuje na malignost širenja PPLT van SN.

#### 1.5.4 Psihijatrijske karakteristike

Neuro-psihiatrijski simptomi (NPS) kao što su depresija, anksioznost, apatija, poremećaj kontrole impulsa nalaze se kod oko 60% PB pacijenata i značajno utiču na zbrinjavanje i kvalitet života, ali često ostaju neprepoznati ili neleženi (Aarsland et al, 2014). Postoje dokazi da su profil, frekvencija i ozbiljnost NPS u vezi sa PBD. U jednoj studiji 89% PBD pacijenata je imalo barem jedan NPS, a 60% je imalo NPS koji se smatraju klinički značajnim (Aarsland et al, 2007). Vizuelne halucinacije prijavljene su kao važan korelat kognitivne deterioracije u PB i PBD (Aarsland et al, 2014). GEPAD studija na oko 1400 pacijenata je pokazala da 70% PB pacijenata ima barem jedan NPS, i da su halucinacije i simptomi slični psihozi značajno češći u PBD (Riedel et al, 2010). I druga istraživanja potvrdila su visoku frekvenciju NPS u PB i PBD (50-89%), a kao najčešći izdvajali su se anksioznost, depresija i apatija (Aarsland et al, 2014).

Nađeno je da su NPS česti ne samo u PBD, već i PB-BKP, kada se pacijenti uporede sa onima bez poremećaja kognicije (Monastero et al, 2006). Halucinacije i iritabilnost su izdvojeni kao simptomi koji su najčešće povezani sa PB-BKP, nakon korekcije za mere motorne i funkcionalne onesposobljenosti, i samo iritabilnost nakon dodatne korekcije za varijable koje se odnose na terapiju koju pacijent uzima (Monastero et al, 2006). I kod tek dijagnostifikovanih PB pacijenata nađena je veza između ranog PB-BKP i poremećaja raspoloženja (Poletti et al, 2012). Takođe sa kognitivnom deterioracijom beleži se povećanje broja NPS (Aarsland et al, 2014). Smatra se da neokortikalne patološke promene i izmene u funkciji multiplih neurotransmiterskih sistema koji su osnov PBD takođe doprinose pojavi NPS (Aarsland et al, 2014).

Depresija je jedan od najčešćih NPS u PB, gde 35% pacijenata ima klinički značajne simptome depresivnosti (Aarsland et al, 2014). I ako se depresija može javiti i u preomotornoj i ranoj fazi PB, njena učestalost se povećava sa trajanjem bolesti i pojavom kognitivnih smetnji. Monastero i saradnici su našli učestalost depresivnosti na Neuropsychiatric Inventory (NPI) skali od 70% u amnestičkom PB-BKP, 60% u ne-amnestičkom PB-BKP i 55% kod kognitivno

očuvanih pacijenata (Monastero et al, 2006). Skorašnja meta analiza potvrdila je vezu depresije i kognitivnih poremećaja u PB (Tremblay et al, 2013). U dve prospektivne studije, veći skorovi na skalama koje mere depresivnost (Mayeux et al, 1990) i dijagnoza major depresije (Starkstein et al, 1992) bili su prediktori dalje kognitivne deterioracije. Međutim postoje i studije koje nisu potvrdile ovu vezu. U velikim prospektivnim studijama, kao što su CamPaIGN (Williams-Gray et al, 2007) i ParkWest (Pedersen et al, 2013) depresija nije identifikovana kao mogući prediktor daljeg kognitivnog propadanja i pojave PBD. Patofiziološki mehanizam povezanosti depresije i oštećenja kognicije u PB nije sasvim jasan, ali može uključivati povećanu vulnearabilnost hipokampalnih neurona zbog odgovora na stres povezanog sa depresijom (Aarsland et al, 2014). Treba napomenuti da se simptomi depresije, PBD, ali i apatije delimično preklapaju, a takođe kognitivno oštećenje može uticati na uvid u ove simptome i mogućnost da ih pacijent jasno iskaže, što stvara dijagnostičke poteškoće. Na među odnos depresije i kognitivnog oštećenja dodatno utiče i činjenica da neki antidepresivi sa izraženim antiholinergičkim efektom (npr triciklici), mogu dovesti do kognitivnih smetnji (Aarsland et al, 2014). Sa druge strane veruje se da adekvatan tretaman depresije može dovesti do poboljšanja kognitivnog statusa, mada u detaljnoj analizi Zahodne i saradnika (Zahodne et al, 2012) kognitivni učinak nije se promenio posle terapije bilo nortriptilinom, bilo paroksetinom. Kada su upoređeni pacijenti koji su (vezano za simptome depresije) posle 8 meseci imali poboljšanje na planu depresivnosti, sa onima koji nisu, njihov kognitivni status se nije razlikovao.

Apatija, koja se u najširem smislu definiše kao gubitak volje, čest je simptom u PB. Kako sam pacijent često nema uvid u svoje simptome, korisno je u postavljanju dijagnoze osloniti se i na informacije dobijene od staratelja. Apatija se u PB može javiti nezavisno od kognitivnog oštećenja, ali komorbiditet je veoma čest (Aarsland et al, 2014). Studije su pokazale da je prevalenca apatije u PDB do 50% (Aarsland et al, 2007), a kada se PB pacijenti uporede sa drugim, takođe onespobljivajućim oboljenjem (npr osteoartritis), učestalost apatije je značajno veća u PB grupi (Pluck et al, 2002). Pokazano je i da je apatija češća kod PBD nego PB pacijenata bez demencije (Sockeel et al, 2006). Vezano za kognitivne domene, apatija je najčešće udružena sa egzekutivnom disfunkcijom, poremećajima pamćenja i bradipsihičnošću (Aarsland et al, 2014). Smatra se da je patofiziološka osnova apatije dopaminergička i noradrenergička disfunkcija, dok su, prema studijama sa funkcionalnim imidžingom, implicirani regioni cingulum, inferiorni frontalni i orbitofrontalni region (Reijnders et al, 2010).



Kod PB pacijenata se mogu javiti i simptomi slični psihozi, kao što su halucinacije i sumanute ideje, koji se smatraju prediktorima institucionalizacije i smrtnosti (Aarsland et al, 2014). I ako se ovi simptomi mogu javiti i na početku, njihova učestalost se značajno povećava sa trajanjem bolesti (Aarsland et al, 2014). Kompleksne vizuelne halucinacije su najšestice, dok su drugi modaliteti (auditorne, taktilne) veoma retki (Aarsland et al, 2014). Po pojavi halucinacija sud realnosti je obično očuvan, ali se sa trajanjem bolesti gubi (Aarsland et al, 2014). Kao faktori rizika za pojavu halucinacija u PB identifikovani su trajanje i ozbiljnost bolesti, starije doba na početku PB, očni poremećaji, depresija i PPREMFS (Aarsland et al, 2014). Pojava vizuelnih halucinacija smatra se predznakom budućeg kognitivnog oštećenja, dok ako se javljaju na terenu postojeće PBD, ukazuju na njen brži tok (Aarsland et al, 2003). Nedementni pacijenti koji imaju halucinacije, imaju lošiji učinak na neuropsihološkim testovima u domenu pažnje, egzekutivnih i vizuelno-prostornih funkcija kada se uporede sa pacijentima bez halucinacija (Hepp et al, 2013). Poremećaji pažnje i vizuo-spacijalnih funkcija su centralni deo mnogih etioloških modela halucinacija, te se predpostavlja da dele i patofiziološku osnovu (Collerton et al, 2005). Zna se da dopaminergički lekovi mogu provocirati pojavu halucinacija, dok ih holinergički lekovi mogu smanjiti, što sve sugerise mutlitransmitersku osnovu ovog simptoma.

## 1.6 Strukturne promene kore mozga povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti

### 1.6.1 Promene u sivoj masi

Nekoliko studija preseka pokazalo je da kod PBD i PB-BKP pacijenata postoji značajnija atrofija sive mase (izraženije kod PBD nego PB-BKP), u poređenju sa zdravim kontrolama, PB pacijenima koji nemaju kognitivno oštećenje ili nedementnim PB pacijentima (Delgado-Alvarado et al, 2016) (Slika 10). Implicirani regioni bili su parijetalni, okcipitalni, temporalni i frontalni režanj, ali takođe i hipokampus, amigdala, caudatus, putamen, talamus i substantia innominata (Delgado-Alvarado et al, 2016). Kao što je i očekivano PBD pacijenti imali su značajnije istanjenje korteksa nego PB-BKP pacijenti, pre svega u temporalnim i prefrontalnim areama (Song et al, 2011), uključujući i amigdala (Biundo et al, 2013), prednji cingulatni, entorinalni i orbitofrontalni korteks, parahipokampus, temporalni pol, precuneus i fuziforme i lingualne aree (Pagonabarraga et al, 2013). Nekoliko studija prijavilo je i korelacije između različitih polja atrofije i učinka na određenim neuropsihološkim merama (Delgado-Alvarado et al, 2016). U longitudinalnim studijama istanjenje korteksa u desnom

precentralnom, gornjem frontalnom girusu, prednjem cingulatnom korteksu (Compta et al, 2013), kao i u prefrontalnim areama, insularnim korteksu i caudatnom nukleusu (Lee et al, 2014), zajedno sa hipokampalnom atrofijom (Delgado-Alvarado et al, 2016) bilo je povezano sa kognitivnom deterioracijom ka PBD. Interesantno, nađeno je da je hipokampalna atrofija povezana i sa razvojem PB-BKP (Kandiah et al, 2014). U studiji Morales-a i saradnika, pokazano je da je istanjenje sive mase u levom hipokampalnom i desnom entorinalnom korteksu i uvećanje volumena lateralnih komora dobar prediktor PBD, dok su prediktori PB-BKP bili hipokampalna atrofija i smanjenje volumena moždanog stabla (Morales et al, 2013). I ako su istraživanja volumena sive mase kod kognitivno oštećenih PB pacijenata jako česta, najvrednije rezultate daju studije koje su rađene na velikim uzorcima, naročito logitudinalnog dizajna (Delgado-Alvarado et al, 2016). Ukoliko se razmotre rezultati ovakvih studija uočava se da je hipokampalna atrofija prijavljuje kao najkonzistentiji rezultat koji je povezan sa kognitivnim propadanjem kako ka PB-BKP tako i ka PBD. Može se zaključiti da je ovo obećavajuće polje, i da su potrebne dalje prospektivne studije na većem broju pacijenata kako bi se identifikovali pouzdani biomarkeri PB kognitivne deterioracije.

#### 1.6.2 Promene u beloju masi

Smanjenje frakcionalne anizotropije (fractional anisotropy, FA) i povećanje mera srednje difuzivnosti (mean diffusivity, MD) u studijama sa snimanjem difuzionog tenzora (diffusion tensor imaging, DTI) mogu ukazati na mikrostrukturna oštećenja bele mase (BM). Ova istraživanja na kognitivno oštećenim pacijentima sa PB, pokazuju da su obe mere i FA i MD značajno izmenjene u velikom broju regiona i u PB-BKP i PBD (Delgado-Alvarado et al, 2016). Tako se kod PBD nalaze široka polja smanjene FA u poređenju kako sa zdravim kontrolama, tako i kognitivno neoštećenim PB pacijentima, a kao implicirani regioni navedeni su gornji i donji longitudinalni, donji fronto-okcipitalni i uncinatni fascikulus, cingulum, gornji krak capsule interna-e i hipokampus (Delgado-Alvarado et al, 2013). Kod PB-BKP pacijenata, polja smanjene FA obuhvatala su gornji longitudinalni, donji fronto-okcipitalni i uncinatni fascikulus, cingulum, corpus callosum i coronu radiatu (Delgado-Alvarado et al, 2016). U studiji Hattori i saradnika (Hattori et al, 2012), oštećenja BM su bila jedina koja su prijavljena kod PB-BKP pacijenata, dok promene u sivoj masi (SM) u ovoj grupi pacijenata nisu nađene, sugerišući da promene u BM mogu prethoditi promenama u SM. Vezano za MD, povećanje ovih mera analogno je smanjenju FA i za PB-BKP i PBD pacijente (Delgado-Alvarado et al, 2016). Takođe, nađeno je i da mere FA i MD koreliraju sa izvesnim neuropsihološkim marama (Delgado-Alvarado et al, 2016). Sumirajući rezultate objavljenih studija može se

zaključiti da su najkonzistentnije promene u FA i MD prijavljivane u corpusu callosumu, coronari radiati, gornjem i donjem longitudinalnom fascikulusu, kako kod PB-BKP tako i kod PBD pacijenata. Činjenica da je prijavljeno da promene u BM kod PB-BKP pacijenata prethode onima u SM može ukazati na to da promene u beloj masi mogu biti razmotrene kao potencijalni marker rane kognitivne deterioracije u PB (Delgado-Alvarado et al, 2016). Longitudinalne studije promena u BM kod kognitivno oštećenih PB pacijenata nisu trenutno dostupne, i dalja istraživanja su potrebna u ovom smislu.

### 1.7 Drugi biomarkeri kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Imajući u vidu heterogenost kliničkog ispoljavanja PB-BKP, kao i dalje progresije ka stadijumu PBD, poslednjih godina postoji intenzivan naučni interes da se identifikuju pouzdani biomarkeri kognitivne deterioracije u PB. U tom smislu, pored ranije opisanih morfoloških korelata kognitivnog propadanja u PB, istraživane su i različite mere u krvi i cerebro-spinalnoj tečnosti (CST), potencijalni genetski biomarkeri, kao i mere funkcionalnog imidžinga, kao što je pozitrona emisija tomografija (positron emission tomography, PET) i jedno-fotonska emisija kompjuterska tomografija (single-photon emission computed tomography, SPECT) (Slika 10). U populaciji koja nije obolela od PB, a pre svega u Alzheimerovoj bolesti, APOE e4 genotip je poznat faktor rizika za razvoj kognitivnih poremećaja, te je shodno tome, ovaj alel najčešće istraživan genetski faktor rizika i vezano za kognitivna oštećenja u PB. I ako je nekoliko velikih kohortnih studija pokazalo je povećanu učestalost APOE e4 alela u PBD (Parsian et al 2002, Pankratz et al, 2006), postoje i one koje ovu vezu nisu potvrdile (Ryu et al, 2010, Marder et al, 1994). Meta analiza ovih studija povrdila je, ipak, povezanost ovog genetskog polimorfizma sa PBD u poređenju sa PB pacijentima kod kojih se nije razvila demencija, ali sa umerenim efektom (odds ratio, OR 1,74). Longitudinalna analiza pokazala je da APOE e4 nosioci pokazuju bržu progresiju kognitivnih poremećaja u PB (Morley et al, 2012).

Slika 10: Potencijalni biomarkeri kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

		PB-BKP	PBD
<b>IMADŽING</b>	<p><b>Atrofija sive mase</b></p> <p>■ regioni od interesa</p> <p>■ morfometrija zasnovana na vokselima</p> <p>■ analiza sa površine korteksa</p> <p><i>svaka tačka predstavlja studiju koja je prijavila atrofiju u tom regionu</i></p>		
	<b>DTI:</b> Oštećenje puteva bele mase	Gornji longitudinalni, donji fronto-okcipitalni i uncinatti fasciculus, cingulum, corpus callosum, corona radiata	Difuzna oštećenja bele mase, gornji i donji longitudinalni, donji fronto-okcipitalni i uncinatti fasciculus, cingulum, capsula interna, substancija nigra, hipokampus
	<b>Funkcionalna MR:</b> funkcionalna povezanost neurona	Širok opseg narušene funkcionalne povezanosti neurona, smanjenje funkcionalne povezanosti neurona u stanju mirovanja u posteriornim regionima	Smanjenje funkcionalne povezanosti neurona u donjem okcipitalnom i parahipokampalnom girusu
	<b>PET/SPECT</b> hipometabolizam	Frontalni, parijetalni, temporalni, okcipitalni i cingulatti korteks, bazalne ganglije, thalamus i cerebellum	Široke zone hipometabolizma glukoze, najizraženiji u posteriornim kortikalnim regionima
<b>TELESNE TEČNOSTI</b>	<b>CST</b>	Snižen $\beta$ -amiloid Povećan fosfo-tau Nepromenjen ukupni-tau	Snižen $\beta$ -amiloid Povećan fosfo-tau Nepromenjen ukupni-tau
	<b>Krv</b>	Kontradiktorni rezultati u studijama koje su ispitivale koncentraciju $\alpha$ -sinukleina Kontradiktorni rezultati u studijama koje su ispitivale koncentraciju homocisteina EGF pokazuje značajnu prediktivnu vrednost za razvoj poremećaja kognicije u PB	
<b>GENI</b>	<b>Genetika</b>	Kontradiktorni rezultati u studijama u kojima je ispitivan APOE4 genotip, kao i H1 haplotip MAPT gena Mutacija u genu za GBA povezana je sa PB-BKP i PBD	
<b>NEUROFIZIOLOGIJA</b>	<b>EEG</b>	Pojačana teta (4-8Hz) aktivnost u frontalnim regionima Snižena alfa1 (8-10Hz) aktivnost u temporalnim regionima Snižena osnovna aktivnost	Usporena osnovna aktivnost Pojačana delta (1-4Hz) i teta aktivnost
	<b>MEG</b>	Nema studija	Pojačana delta, snižena alfa i beta aktivnost Niska frekvencija alfa aktivnosti u fronto-temporalnim regionima

Skraćenice (po abecednom redu): DTI – difuzioni tenzorski imadžing (diffusion tensor imaging), EEG – elektroencefalografija, EGF – epidermalni faktor rasta (epidermal growth factor), MEG – magnetoencefalografija, MR – magnetna rezonanca, PB-BKP – Parkinsonova bolest i blagi kognitivni poremećaj, PBD – Parkinsonova bolest i demencija, PET – pozitronska emisiona tomografija (positron emission tomography), SPECT – jednofotonska pozitrona emisiona kompjuterska tomografija (single photon positron emission computed tomography).

Gen za katehol-o-metil transferazu (catechol-o-metyltransferase, COMP) kodira jedan od najvažnijih enzima koji učestvuju u razgradnji kateholamina, uključujući i dopamin. U kodirajućem regionu ovog gena, čest je polimorfizam koji dovodi do zamene methionina (Met) u valin (Val) na poziciji 158 (Met158Val). Kod Val varijante ovog polimorfizma aktivnost enzima je pojačana u poređenju sa Met varijantom. Pokazano je da nosioci Met polimorfizma češće ispoljavaju egzekutivnu disfunkciju, moguće i u interakciji sa dopaminergičkom terapijom (Williams-Gray et al, 2007), međutim postoje i grupe koje nisu uspele da replikuju ove nalaze (Hoogland et al, 2010).

Polimorfizam gde dolazi do substitucije Val u Met na 66tom kodonu (Val 66Met) je identifikovan u kodirajućem regionu moždanog nerotropnog faktor rasta (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Smatra se da prisustvo Met alela može da dovede do oštećenja na planu epozodičnog pamćenja (Egan et al, 2003, Dempster et al, 2005, Echeverria et al, 2005) i radne memorije (Rybakowski et al, 2003, Rybakowski et al, 2006), mada postoje i studije koje su osporile ove nalaze (Hansell et al, 2007). Postoje i studije koje su pokazale da Val polimorfizam može biti povezan sa boljim kognitivnim funkcionisanjem u mladosti, a u kasnijem životnom dobu može doprineti bržem kognitivnom propadanju (Harris et al, 2006).

Među drugim genetskim faktorima rizika za razvoj poremećaja kognicije u PB izdvojeni su H1 haplogrupa gena sa mikrotubul povezan sa tau proteinom (microtubule-associated protein tau, MAPT) i heterozigotna mutacija u genu za glukocerebrozidazu (GBA), dok je poznato i da pacijenti sa naslednom formom PB povezanom sa mutacijom u genu za  $\alpha$ -sinukelin češće i ranije u toku bolesti razvijaju demenciju (Mollenhauer et al, 2014).

### 1.8 Progresija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Pored kliničke heterogenosti, pitanja koja su od velikog kliničkog značaja su i vreme početka i dalja progresija kognitivnih poremećaja u PB. I ako su velike prospektivne studije pokazale da je rizik od demencije u PB praktično univerzalan (Hely et al, 2008), neki pacijenti godinama ostaju kognitivno neoštećeni, dok drugi razvijaju demenciju relativno brzo nakon dijagnoze PB i mehanizmi koji uslovljavaju pojavu i dinamiku kognitivnog oštećenja u PB nisu do kraja poznati. Postoje dokazi da je BKP konstatovan i u premotornoj fazi i ranom stadijumu PB (Siderowf et al, 2008, Stefanova et al, 2015). Međutim postavlja se pitanje da li se subtipovi PB-BKP razlikuju po svom daljem toku i da li PB-BKP neizostavno progredira ka demenciji (Goldman et al, 2015). Rane studije su pokazale da je srednje vreme trajanja bolesti do konverzije u PBD u proseku deset godina (Aarsland et al, 2017). Skorašnje studije prijavljuju

stopu konverzije ka demenciji od 15-20% posle 5 godina trajanja bolesti i 46% posle 10 godina (Williams-Gray CH et al, 2009, Williams-Gray CH et al, 2013). Studija koja je uključila samo PB pacijente sa očuvanim kognitivnim funkcijama, prijavila je stopu konverzije ka demenciji od 50% posle 6 godina bolovanja (Pigott et al, 2015).

Izvesne demografske, motorne, nemotorne i neuropsihološke karakteristike izdvojene su kao prediktori kognitivnog pogoršanja u PB. Starost pacijenta, pre nego godine na početku bolesti, identifikovane su kao najkonzistentniji demografski faktor rizika za poremećaj kognicije u PB (Cosgrove et al, 2015). Drugi demografski prediktori kognitivnih poremećaja u PB su niži stepen obrazovanja i muški pol (Hely et al, 2008). Kao klinički prediktori PB-BKP i PBD izdvajaju se dužina trajanja bolesti (Cosgrove et al, 2015), forma bolesti sa predominantnom posturalnom nestabilnošću i poremećajem hoda (PIGD motorni fenotip) i izraženija motorna onesposobljenost (Kehagia et al, 2013). Smatra se da prisustvo BKP-a u PB predstavlja značajan rizik za razvoj demencije u PB (Cosgrove et al, 2015). Skorašnja studija Wooda i saradnika (Wood et al, 2016), pokazala je da je ispad na dva testa u istom domenu, pre nego u više različitih domena, koji odstupa za više od 1.5SD od normalnih vrednosti najbolji prediktor kognitivnog pogoršanja tokom četiri godine praćenja. Kognitivni ispadi u domenu pažnje, vizuo-spacijalnom domenu i na planu semantičke fluentnosti na početku bolesti identifikovani su kao nezavisni prediktori PBD (Tylor et al, 2008). Sa druge strane pacijenti sa predominantno egzekutivnom disfunkcijom, tokom petogodišnjeg perioda praćenja ređe su razvijali demenciju (Kehagia et al, 2013). Nekoliko longitudinalnih studija pokazalo je da je prisustvo vizuelnih halucinacija povezano sa bržim kognitivnim propadanjem (Aarsland et al, 2017).

Patofiziološki osnov progresije kognitivnih simptoma u PB nije dovoljno istražen. Informacije o mehanizmu koji leži u osnovi kognitivne deterioracije dobijamo iz patoloških, ali i iz kliničkih i studija biomakera. Smatra se da sledeći mehanizmi doprinose kognitivnom propadanju u PB: a) mehanizmi vezani za stvaranje pogrešnih konformacija proteina, kao što su  $\alpha$ -sinkulein,  $\beta$ -amiloid i tau protein. I ako uloga tau proteina u kognitivnim oštećenjima u PB nije sasvim jasna, smatra se da distribucija LT pre svega u limbičkom sistemu i korteksu, iz prisustvo  $\beta$ -amilodne i moguće tau patologije imaju aditivni efekat koji doprinosi razvoju demencije u PB (Aarsland et al, 2017); b) promena aktivnosti neurotransmitera, pri čemu se veruje da kognitivnu deterioraciju karakterišu multitransmiterska oštećenja, dok nedopaminergička disfunkcija igra krucijalnu ulogu u progresiji ka demenciji (Aarsland et al, 2017); c) gubitak i poremećena funkcija sinapsi, pre svega kao posledica retrogradnog

aksonalnog oštećenja i posledične degeneracije neurona (Bellucci et al, 2016); d) neuroinflamacija, u smislu mikroglijalne aktivacije i povećane koncentracije i/ili aktivnosti citokina i drugih inflamatornih markera, što ujedno predstavlja novu metu u polju biomarkera i potencijalno i terapije kognitivnih oštećenja u PB (Fan et al, 2015, Lindqvist 2013); e) mitohondrijalna disfunkcija, kao nova istraživačka meta, dokazana je u kompleksu I mitohondrija, uz smanjenje koncentracije mitohondrijalne DNA u prefrontalnom korteksu (Gatt et al, 2016), a vezano za pojavu PBD; f) genetske i epigenetske karakteristike uz izdvajanje mutacije u genu za  $\alpha$ -sinulein, i polimorfizme u GBA, APOE, COMT, BDNF, MAPT genima kao potencijalnih inkriminišućih genetskih karakteristika povezanih sa kognitivnim propadanjem u PB i d) vaskularna oštećenja, gde se veruje da patologija na malim krvnim sudovima mozga dodatno doprinosi već postojećoj sinaptičkoj patologiji (Vesely et al, 2016)

Sumirano, distribucija PPLT u specifičnim regionima, uz prisustvo patologije koja se viđa u AB, posledična neurotransmitterska disfunkcija i oštećenja na celularnom nivou u smislu neuroinflamacije, disfunkcije sinapsi i mitohondrija uz faktore koji su vezani za pacijente individualno, kao što su genetska predispozicija, vaskularno opterećenje igraju ulogu u kognitivnoj deterioraciji u PB. Ipak, mnoga pitanja i dalje ostaju otvorena.

### 1.9 Terapija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Terapija PBD ne podrazumeva samo poboljšanje kognitivnih već i pridruženih motornih, nemotornih i psihijatrijskih simptoma. Pored toga, sama dopaminergička terapija može imati pozitivne i negativne efekte na neke od kognitivnih simptoma.

Dopaminergička supstituciona terapija je napravila revoluciju u načinu zbrinjavanja PB, ali njen efekat na kogniciju nije samo pozitivan. Naime, kako je već pomenuto, veze SN i putamena, koje prve stradaju, odgovorne su za motorne simptome i znakove bolesti i nadoknada dopamina u ovim regionima ih u značajnoj meri poboljšava. Ipak, manje oštećeni DN u ventralnom strijatumu, kao i kortikalne dopaminergičke projekcije, mogu biti u riziku od "predoziranja" dopaminom kod lečenih pacijenata (Kehagia et al, 2010). Dok sa jedne strane nadoknada dopamina u dorzalnom strijatumu može da dovede do poboljšanja onih kognitivnih funkcija koje su posredovane fronto-strijatnim krugovima, sa druge strane može doći do pogoršanja onih kod kojih je ključan dopaminergički signal između ventralnog strijata, naročito *nc accumbens-a*, i orbito-frontalnog korteksa (Swainson et al, 2000). Kao posledica, pored kognitivnih oštećenja, mogu se javiti i poremećaj kontrole impulsa i oštećenje tzv reverznog učenja, kada postoji odsustvo sposobnosti da se modifikuje ponašanje motivisano

nagradom, kada nagrada više nije dostupna za taj oblik ponašanja (patološko kockanje npr) (Swainson et al, 2000). Kognitivne deficite uzrokovane tzv ‘‘dopaminskim predoziranje’’ karakterišu problemi i sa drugim vrstama učenja, ne samo reverznim. Tako je pokazano da pacijenti imaju poteškoće da koriguju ponašanje i akcije nakon povratne informacije, funkcija koju posreduju veze ventralnog strijatuma i amigdala sa limbičkim sistemom i korteksom (Frank et al, 2006). Pojačana dopaminergička transmisija na nivou frontalnog režnja, može dovesti do poremećaja pažnje. Cools i saradnici pokazali su da nelečeni pacijenti imaju bolji učinak na testovima frontalnih funkcija, efekat koji se ne održava nakon ponovnog uvođenja terapije (Cools et al, 2010). Predoziranje na nivou temporalnog režnja, sa druge strane, može dovesti do oštećenja vizuelnog učenja (Swainson et al, 2006).

Pored dopaminergičkog, u osnovi kognitivnih simptoma u PB leže i poremećaji drugih neurotransmiterskih sistema. Ovo je bio osnov za farmakološke pokušaje sa inhibitorima acetil-holin-esteraze. Pokazan je skroman terapijski efekat ovih lekova u PBD, pre svega u ranim stadijumima, uz dobru podnošljivost ove terapije (Maidment et al, 2006, Miyasaki et al, 2006, Horstink et al, 2006). Rivastigmin, koji je inhibitor acetil-holin i butiril-holin esteraze, poboljšava simptome PBD pre svega uticajem na deficite na planu pažnje, uz blago povećanje tremora (Gurevich et al, 2006). Pokazano je i da primena Rivastigmina poboljšava aktivnosti svakodnevnog života kod PBD pacijenata, a odgovor na terapiju, između ostalog, bio je definisan i prisustvom vizuelnih halucinacija (Emre et al, 2007). Pokazan je i pozitivan efekat Donepezila u PBD, bez pogoršanja simptoma parkinsonizma (Aarsland et al, 2002), dok je primena Galantamina bila povezana sa značajnim neželjenim efektima (Litvinenko et al, 2008). Suprotno, primena anti-holinergičkih lekova, pre svega u terapiji tremora u PB, povezana je sa povećanim rizikom od kognitivnih poremećaja kod dugotrajne primene (Rezak et al, 2007).

U skorije vreme pokazan je i pozitivan efekat Memantina na kognitivne simptome PB (Aarsland et al, 2009). Isto važi i za Amantadin (Inzelberg et al, 2006), mada primena ovog leka može precipitirati pojavu halucinacija i konfuznosti kod PB pacijenata.

Vežano za nefarmakološke terapijske mere, u poslednje vreme dosta se pažnje poklanja kognitivnoj rehabilitaciji. Kod nedementnih PB pacijenata trening u domenima pažnje, abstraktnog mišljenja i vizuo-spacijalnih sposobnosti može poboljšati kognitivne simptome zavisne od frontalnog režnja (Sinforiani et al, 2004). Međutim broj studija koji je istraživao efekat treninga na kognitivni učinak u PB je mali i ovo ostaje jedna od potencijalnih novih



terapijskih strategija, posebno kod nedementnih PB pacijenata, zajedno sa suzbijanjem neuroinflamacije, poboljšanjem funkcije mitohondrija i kontrole vaskularnih faktora rizika.

## **2. CILJEVI**

1. Utvrditi učestalost i tip kognitivnih poremećaja u našoj kohorti pacijenata obolelih od PB
2. Ispitati demografske i kliničke karakteristike pacijenata kod kojih postoje PB-BKP i/ili PBD u poređenju sa PB pacijentima kod kojih se ne beleže kognitivni poremećaji
3. Utvrditi učestalost PB pacijenata kod kojih se, tokom perioda praćenja od četiri godine, beleži kognitivno pogoršanje, definisano kao prelazak iz stanja očuvane kognicije u stadijum PB-PBK i/ili razvoj PBD
4. Definisati demografske i kliničke prediktore kognitivnog pogoršanja u PB
5. Ispitati specifičnosti obrazaca istanjenja moždane kore povezanih sa kognitivnim pogoršanjem u PB

### **3. MATERIJAL I METODE**

Studija se odvijala u sledećim institucijama: Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Univerziteta u Beogradu, gde je obavljena regrutacija pacijenata i zdravih kontrola, kliničko i neuropsihološko ispitivanje pacijenata i akvizicija MR snimaka endokranijuma, i Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija gde je obavljena analiza MR snimaka endokranijuma.

Istraživanje je obavljeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i uz dobijanje dozvole Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Celokupno istraživanje obuhvatalo je dve faze koje se metodološki razlikuju. Prvi deo je bila studija preseka sa ciljem utvrđivanja učestalosti i tipa kognitivnih poremećaja u PB, kao i njihovih demografskih i kliničkih karakteristika. Drugi deo je bila prospektivna kohortna studija trajanja četiri godine (nulta poseta i posete nakon jedne, dve i četiri godine) sa ciljem identifikovanja pacijenata kod kojih postoji kognitivno pogoršanje, utvrđivanja demografskih i kliničkih karakteristika i prediktora ovog pogoršanja, kao i ispitivanja specifičnosti obrazaca istanjenja moždane kore tokom ovog pogoršanja. Kao krajnji ishod studije definisan je prelazak u stadijum PBD i u slučaju ovog događaja praćenje je prekidano. Takođe praćenje je prekidano u slučaju smrti pacijenta, ako je pacijent povukao pristanak, ili nije bio dostupan za dalje praćenje (izgubljen tokom praćenja, lost to follow up).

#### **3.1. Selekcija ispitanika**

Na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije, u periodu od Februara 2011. do Maja 2012. godine iz ambulate za nevoljne pokrete regrutovano je 133 konsektivnih pacijenata kod kojih je postavljena klinička dijagnoza PB, prema važećim dijagnostičkim kriterijumima (Hughes et al, 1992). Svi pacijenti potpisali su informisani pristanak pre uključenja u studiju, u slučaju PBD pristanak je potpisala osoba koja vodi računa o bolesniku (negovatelj).

U periodu od Juna 2011. do Decembra 2013. godine, regrutovano je i 143 kognitivno očuvanih dobrovoljaca (prijatelji i supružnici pacijenata). U pitanju su ispitanici koji ne boluju ni od jedne neurološke ili psihijatrijske bolesti niti su u krvnom srodstvu sa pacijentima, nisu prijavljivali subjektivne probleme sa pamćenjem, u potpunosti su samostalno funkcionalni u svakodnevnim aktivnostima i dobrovoljno su pristali da učestvuju u ispitivanju koje je obuhvatalo ekstenzivno neuropsihološko testiranje, snimanje magnetom rezonancom, kao i

obavljanje dodatnih analiza kako bi se isključili eventulani simptomatski uzroci poremećaja pamćenja (provera tireoidne funkcije, nivo Vit B12, identifikovanje faktora rizika za cerebrovaskularne bolesti). Svi ispitanici koji čine kontrolnu grupu potpisali su informisani pristanak za učešće u istraživanju u trenutku kada su regrutovani.

Kriterijumi za uključenje u studiju bili su:

1. Potpisan informisani pristanak
2. U grupi pacijenata ispunjeni klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB
3. U kontrolnoj grupi Mini Mental Test (Mini Mental State Examination, MMSE) (Folstein et al, 1975) skor veći od 28

Kriterijumi za isključenje iz studije bili su:

1. Prisustvo oboljenja centralnog nervnog sistema (CNS) (osim PB za grupu pacijenata)
2. Prisustvo psihijatrijskog oboljenja (kao što su depresija, psihoza, a nezavisno od neuropsihijatrijskih ispoljavanja u okviru PB)
3. Nelečena hipotireoza
4. Nelečena deficijencija Vit B12
5. Anamneza o teškoj povredi glave
6. Prisustvo značajnog somatskog komorbiditeta koje bi uticalo na rezultate neurospihološkog testiranja (npr hepatična ili renalna insuficijencija)
7. Apsolutne kontraindikacije za snimanje magnetnom rezonancom
8. Prisustvo strukturnih promena (tumor, hidrocefalus) ili velikog moždanog udara na magnetnoj rezonanci

### 3.2. Instrumenti merenja

Sva merenja sprovedena su kod pacijenata i zdravih kontrola (ZK) na nultoj poseti. Potom, u grupi PB pacijenata koji nisu bili dementi na nultoj poseti, sprovedeno je i prospektivno praćenje u prvoj, drugoj i četvrtoj godini, kada su ponovljena sva merenja sa nulte posete, osim genetske analize.

#### Demografski podaci i vaskularni faktori rizika

Demografski podaci i kliničke karakteristike ispitanika prikupljeni su pomoću prethodno definisanog semistrukturisanog upitnika.

Za svakog pacijenta izračunat je 10-godišnji Framingham General Cardiovascular Disease Risk Score (FR score, <http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>) koristeći podatke o godinama starosti, polu, pušačkom statusu, indeksu telesne mase (body mass index, BMI), vrednosti sistolnog krvnog pritiska, prisustvu ili odsustvu šećerne bolesti i upotrebi antihipertenzivnih lekova. Procenjena je takođe učestalost svakog od potencijalno modifikujućih vaskularnih faktora rizika: povišen krvni pritisak, šećerna bolest, pušenje, gojaznost (pacijenti sa vrednošću BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> su smatrani gojaznim). U cilju istraživanja povezanosti prisustva kognitivnih poremećaja u PB sa vaskularnim opterećenjem podelili smo pacijente u dve grupe: pacijenti sa niskim vaskularnim rizikom (NVR) kod kojih je odnos individualnog i normalizovanog FR skora bio  $\leq 1.0$  i pacijenti sa visokim vaskularnim rizikom (VVR), kod kojih je ovaj odnos bio  $>1.0$ .

#### Procena motorne onesposobljenosti u grupi pacijenata

U grupi bolesnika sa PB stadijum bolesti bolesti i motorna onesposobljenost procenjivani su Hoehn Yahr skalom (Hoehn MM and Yahr MD, 2001) i Unifikovanom skalom za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za nevoljne pokrete (Movement Disorders Society Unified Parkinsons Disease Rating Scale – MDS UPDRS) (Goetz et al, 2003). Radi detaljnije procene motorne onesposobljenosti, a koristeći ocene iz MDS-UPDRS skale, izračunati su skor za rigiditet (RIG), skor za bradikineziju (BRAD), aksijalni skor (AXIAL), tremorski skor (TR), kao i skor za procenu posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda (PIGD), prema ranije definisanoj metodologiji (Jankovic et al, 1990 i Levy et al, 2001). Forma bolesti (tremor dominantna, TR-dom ili forma sa dominantnom posturalnom nestabilnošću i poremećajima hoda, PIGD-dom) određena je na osnovu odnosa TR i PIGD skora, kako je ranije definisano (Jankovic et al, 1991). Pacijenti su klasifikovani kao TR-dom forma ako je ovaj odnos bio  $\geq 1.5$ , kao PIGD-dom ako je ovaj odnos bio  $\leq 1$ , u suprotnom su klasifikovani kao neodređen tip bolesti.

#### Procena nemotornih simptoma Parkinsonove bolesti

Prisustvo i intenzitet halucinacija mereno je pomoću korespondentnog pitanja na MDS-UPDRS skali (pitanje broj 1.2) (Goetz et al, 2013).

Prisustvo drugih nemotornih simptoma PB mereno je Upitnikom za procenu nemotornih simptoma (Non-motor symptoms questionnaire, NMS) (Chaudhuri et al, 2006). Kroz subskorove ove skale procenjeno je prisustvo i intenzitet nekoliko grupa simptoma: gastro-

intestinalnih simptoma (broj pozitivnih odgovora na pitanjima 1 do 7 NMS skale), urinarne disfunkcije (broj pozitivnih odgovora na pitanjima 8 i 9 NMS skale), seksualne disfunkcije (broj pozitivnih odgovora na pitanjima 18 i 19 NMS skale), prisustvo poremećaja sna (broj pozitivnih odgovora na pitanjima 22-25 NMS skale).

Procena psihijatrijskih simptoma u grupi pacijenata i zdravih kontrola

Prisustvo psihijatrijskih simptoma ispitivano je primenom sledećih skala: za procenu anksioznosti - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HARS) (Hamilton, 1960), za procenu depresivnosti - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HDRS) (Hamilton, 1959), za procenu apatije - Skala apatije (SA) (Marin, 1996).

Neuropsihološka procena u grupi pacijenata i zdravih kontrola

Neuropsihološko testiranje obuhvatalo je procenu opštih kognitivnih funkcija i primenu 2 kognitivna testa za svaki od pet kognitivnih domena – pažnja i radna memorija, pamćenje, vizuelno prostorne, egzekutivne i jezičke funkcije.

Opšte kognitivne funkcije procenjivanje su:

1. Mini Mental State testom (MMSE) (Folstein et al, 1975)
2. Addenbrooke's Cognitive Examination revised skalom (ACE-R) (Mioshi et al, 2006)

Za procenu funkcije pamćenja korišćeni su:

1. Verbalno epizodično pamćenje – Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT) (Lezak, 1983)
2. Vizuelno epizodično pamćenje – Test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB) (Robbins et al, 1994)

Za procenu egzekutivnih funkcija korišćeni su:

3. Prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, CANTAB) (Robbins et al, 1994)
1. Stroop-ov test, skor interferencije (Lezak, 1983)

Za procenu pažnje i radne memorije korišćeni su:

1. Test nizova brojeva - verbalni test (Digit Ordering Task, DOT) (Lezak, 1983)
2. Test nizova brojeva - vizuelni test (Trail Making Test A, TMT-A) (Lezak, 1983)

Za procenu jezičkih funkcija korišćeni su:

1. Bostonski test konfrontacionog imenovanja (Boston Naming Task, BNT) (Lezak, 1983)
2. Test kategorijalne fluentnosti (Category Fluency Test, CFT) (Lezak, 1983)

Za procenu vizuelno-prostornih funkcija korišćeni su:

1. Test crtanja sata (The Clock Drawing test, CDT) (Mioshi et al, 2006)
2. Huperov test složene vizuelne organizacije (Hooper Visual Organization Test) (Lezak, 1983)

Koristeći rezultate neuropsihološkog ispitivanja ZK, definisane su srednje vrednosti za svaki od neuropsiholoških testova za starosni opseg od 40-49 godina, 50-59 godina, 60-69 godina i 70-79 godina (što je bio i starosni opseg uključenih pacijenata). Koristeći ove srednje vrednosti i sirove skorove neuropsiholoških testova pacijenata izračunate su z vrednosti. Patološki učinak na svakom testu definisan je kao odstupanje za više od 2SD od kontrolnih vrednosti.

Dijagnoze PB-BKP i PBD postavljane su prema važećim kriterijumima Društva za nevoljne pokrete, kako je ranije objašnjeno (Litvan et al, 2012 i Dubois et al, 2007). Za postavljanje dijagnoze PB-BKP korišćen je II nivo sigurnosti.

### 3.3 Genetska analiza

Kao biološki materijal korišćena je periferna krv uzorkovana od svih ispitivanih bolesnika. Uzimano je po 5 ml krvi, a kao antikoagulans je korišćen natrijum-citrat u koncentraciji 0,38 % (w/v). Uzorci su do finalne analize čuvani na -20°C. DNK je izolovana iz krvi neposredno pred molekularno-genetsku analizu. Za određivanje katehol-o-metil transferaze, neurotrofnog faktora rasta iz mozga i genotipa apolipoproteina-e, korišćena je lančana reakcija polimerizacije u realnom vremenu, skraćeno RT-PCR (eng. „Real-time Polymerase Chain Reaction“), metoda kojom se u in vitro uslovima relativno kratki deo DNK sekvence umnožava u veliki broj identičnih kopija uz praćenje PCR umnožavanja tokom cele reakcije.

Određivanje genotipa katehol-o-metil transferaze (COMT) i neurotrofnog faktora rasta iz mozga (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

Za genotipizaciju za BDNF rs6265 (Val66Met) i COMT rs4680 (Val158Met) polimorfizama pojedinačnog nukleotida (skraćeno SNP, eng. „Single Nucleotide Polymorphism“) je korišćena RT-PCR TaqMan tehnologija alelske diskriminacije (proizvođač Applied Biosystems, Foster City, California, USA). RT-PCR TaqMan tehnologija koristi dvostruko obeleženu fluorescentnu probu. Reporter boja koja emituje fluorescentnu svetlost je vezana za 5' kraj TaqMan probe, dok je prigušivač boje (eng. quencher) vezan za 3' kraj. U fazi hlađenja nakon denaturacije DNK, kada se za ciljani deo DNK vežu prajmeri, dolazi i do vezanja TaqMan probe za specifičnu regiju DNK. Taq-polimeraza dodaje nukleotide 3'-5' polimeraznom aktivnošću pri čemu istovremeno dolazi i do uklanjanja TaqMan probe sa kalupa DNK zbog 5'-3' egzonukleazne aktivnosti. Ovim procesom se prigušivač fluorescencije odvaja od reporter boje i ona fluorescira.

Određivanje apolipoprotein-e (APOE) genotipa

U cilju determinacije APOE genotipa, dva polimorfizma pojedinačnih nukleotida (rs429358 i rs7412) su analizirana na aparatu ABI 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems) primenom komercijalnog TaqMan SNP Genotyping eseja istog proizvođača. Svaka genotipska forma je razlikovana jedinstvenim HhaI fragmentima čime je omogućeno dobijanje nedvosmislenog rezultata svih homozigotskih i heterozigotskih kombinacija.

### 3.4 Definisane kognitivnog ishoda u prospektivnoj kohortnoj studiji

Kod PB pacijenata koji su uključeni u prospektivnu kohortnu studiju, nakon četiri godine praćenja definisan je kognitivni ishod. Kod pacijenata koji su preminuli između nulte posete i prve godine praćenja, tj nije mogla biti obavljena prva poseta praćenja kao i za pacijente koji nisu bili dostupni za posete praćenja kognitivni ishod nije mogao biti određen. Za pacijente koji su preminuli nakon obavljene prve godine praćenja, tj između prve i druge i druge i četvrte godine praćenja, kao krajnji kognitivni status uziman je onaj na poslednjoj poseti koja je obavljena u toku studije, pred smrtni ishod.

Prema kognitivnom ishodu definisane su tri grupe od interesa: pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja (kognitivno stabilni PB pacijenti, PBks), pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP (BKP konverteri, PB-BKPk) i pacijenti koji su razvili PBD (PBD konverteri, PBDk).



Kognitivno pogoršanje definisano je kao prelazak iz stanja očuvane kognicije u stadijum PB-PBK (PB-BKPk) i/ili razvoj PBD (PBDk).

### 3.5 Akvizicija snimaka magnetne rezonance

Akvizicija MR snimaka je obavljena na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, na 1,5 Tesla Philips Medical System Achieva mašini. Urađene su sledeće sekvence:

- a. Dual-eho turbo spin eho [SE] (vreme repeticije [TR]=3125 ms, eho vreme [TE]=20/100 ms, eho dužina voza=6, 44 aksijalna preseka, debljina=3 mm bez praznina, veličina matriksa =256×247, polje pregleda [FOV]=240×232 mm<sup>2</sup>);
- b. Trodimenzionalni (3D) sagitalni T1-opterećeni Turbo Field Echo (TFE) (smer frekvence=anteriorno-posteriorni; TR=7.1 ms, TE=3.3 ms, vreme inverzije [TI]=1000 ms, ugao nagiba=8°, veličina matriksa=256×256×180 [inferior-superior, anterior-posterior, levo-desno], FOV=256×256 mm<sup>2</sup>);
- c. Pulsni gradient SE pojedinačni udar eho-planarni (TR=6715 ms, TE=86 ms, ugao nagiba=90°, veličina matriksa=112×110, FOV=224×220 mm<sup>2</sup>; 50 aksijalnih preseka, debljina=2.6 mm bez praznina), sa difuzijom-kodiranim gradijentima primenjenim u 65 nekolinearnih smerova, izabranih kao standardni za skener (bfaktor= 1000 s/mm<sup>2</sup>; sedam preseka). Maksimalna amplituda difuzionih gradijenata je bila 33 mT/m i navoj za glavu sa multiplim kanalima je korišćen za recepciju signala

### 3.6 Analiza snimaka magnetne rezonance

Analiza snimaka obavljena je u Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija. MR analizu obavio je iskusni istraživač koji nije imao podatke o kliničkim i kognitivnim karakteristikama ispitanika.

#### 3.6.1 Merenje volumena hiperintenziteta bele mase

Hiperintenziteti u beloj masi (HBM), ukoliko su postojali, bili su identifikovani na sekvenci dual-eho turbo spin eho. Opterećenje lezijama bele mase je izmereno koristeći Jim softverski paket (Version apse Systems, Northants, UK; <http://www.xinapse.com>). Izmereni su volumeni hiperintenziteta bele mase u celom mozgu (HBMtot). Potom je kreirana mapa frontalnog režnja, transformišući WFU Pick Atlas masku frontalnog režnja [[https://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas](https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas)] u nativni prostor svakog ispitanika te je izmeren i volumen hiperintenziteta bele mase u frontalnom režnju (HBMfr).

### 3.6.2 Merenje debljine kore mozga

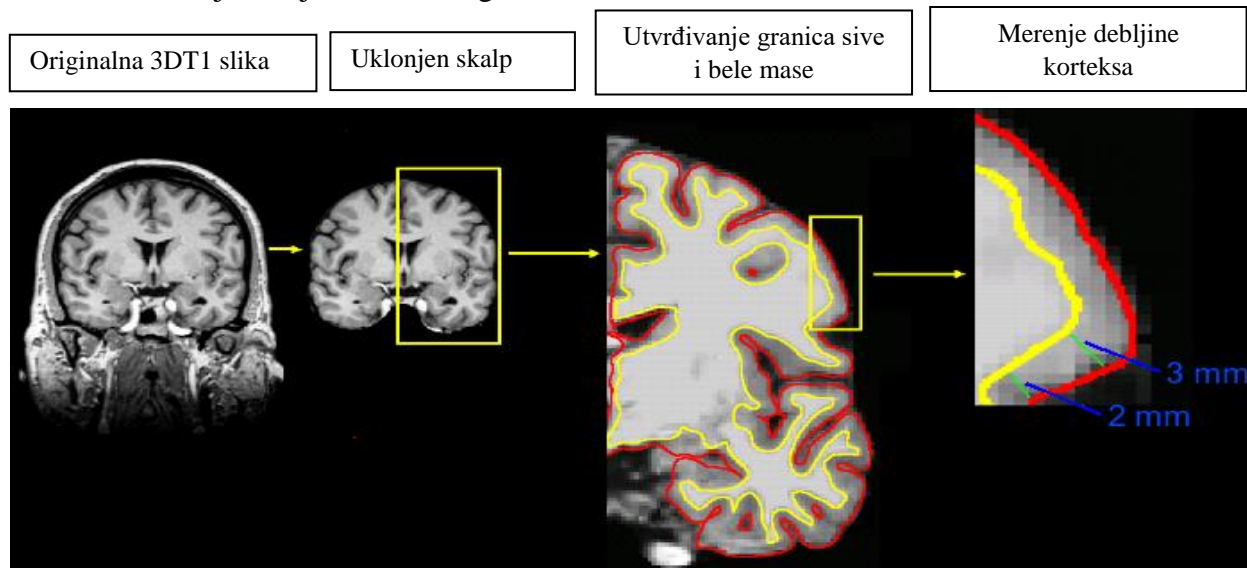
U delu studije u kojem su ispitivane promene u debljini kore mozga povezane sa kognitivnim pogoršanjem, tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, ranije opisanom uzorku pridružen je uzorak od 120 pacijenata obolelih od PB koji su regrutovani na Klinici za neurologiju u periodu od januara 2011. do decembra 2012. u prvom stadijumu bolesti (HY1). Za regrutaciju ovih pacijenata važili su isti uključujući i isključujući kriterijumi koji su ranije navedeni i ovi pacijenti prošli su sva klinička i neuropsihološka merenja, kao i ranije opisan uzorak, takođe na nultoj, prvoj, drugoj i četvrtoj godini. Nakon četiri godine praćenja na ovom grupnom uzorku od 153 PB pacijenata definisan je kognitivni ishod za svakog pacijenta i definisane su tri grupe pacijenata od interesa, na isti način kako je prethodno objašnjeno (videti odeljak 3.4). Pre finalne analize ove tri grupe pacijenata uparene su prema godinama starosti i polu. Potom su primenom nekonvencionalnih metoda magnetne rezonance ispitivane promene u debljini kore mozga, kako na nultoj poseti, tako i tokom perioda praćenja u svakoj grupi pojedinačno i između grupa.

Rekonstrukcija korteksa i procena debljine korteksa obavljena je na 3D T1-opterećenim snimcima koristeći FreeSurfer softver za analizu, verzija 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Posle registracije u Talairach prostoru i normalizacije intenziteta, proces uključuje automatsko “skidanje” lobanje koja uklanja ekstracerebralne strukture, cerebelum i moždano stablo, koristeći hibridni metod kombinovanja “watershed” algoritama i deformabilnih modela površine. Snimci su zatim pažljivo provereni za prisustvo grešaka pri skidanju lobanje i segmentirani na sivu masu, belu masu i cerebrosposinalnu tečnost. Potom, cerebralne hemisfere su razdvojene i subkortikalne strukture su odvojene od kortikalnih komponenti. Granica sive i bele mase je podeljena i površina deformisana prateći gradijente intenziteta, kako bi se optimalno postavile granice bela masa/siva masa i siva masa/cerebrosposinalna tečnosti i tako se dobile površina bele mase i pijalna površina. Rezultati procedure segmentacije su ispitane vizuelno, i, ako je bilo potrebno, korigovani manuelno koristeći kontrolne tačke (Slika 11).

Vertex-by-vertex analizom ispitivane su razlike u debljini korteksa između PBks, PB-BKPk i PBDk pacijenata na nultoj poseti, a potom su ispitivane longitudinalne promene debljine korteksa tokom vremena praćenja u svakoj grupi ponaosob, kao i razlike među grupama (interakcija grupaXvreme), metodologijom mešanog linearnog modela (linear mixed-effects model) u FreeSurfer-u (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Longitudinal>

Processing). Mape koje pokazuju razlike između ispitivanih grupa, generisane su na osnovu sledećih parametara:  $p < 0,05$  (ANOVA) i korigovane za multipla poređenja Monte Carlo korekcijom.

Slika 11: Merenje debljine kore mozga



### 3.7 Statistička analiza

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n, %)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, percentili)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike:

- parametarski (t test, ANOVA)
- neparametarski (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test)

Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Parametarski metodi korišćeni su u situaciji gde je raspodela bila normalna, dok su neparametarski korišćeni u situaciji gde raspodela nije normalna. Normalnost raspodele ispitivana je na osnovu deskriptivnih parametara, testova normalnosti raspodele (Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilks testa) i grafičkim metodama (histogram, boxplot, QQ plot). Obzirom da se radi o eksploratornoj studiji i da nije nužno koristiti korekciju za naknadna poređenja, ista je

korišćena u određenim delovima studije. Naime, u delu studije koji je po dizajnu studija preseka, korišćena je Bonferroni korekcija za naknadna poređenja, dok u delu studije koji je po dizajnu prospektivan, nije korišćena korekcija za p vrednosti.

Povezanost dvaju varijabli testirana je Pirsonovom (linearnom) i Spirmanovom (rangovnom) korelacionom analizom, a izbor metoda zavisio je od vrste obeležja posmatranja i raspodele.

Multipla linearna regresiona analiza i multinominalna logistička regresiona analiza, univarijantna i multivarijantna, korišćena je za ispitivanje povezanosti zavisne promenljive i nezavisnih prediktora.

Mere debljine korteksa između grupa poređene su metodom ANOVE, sa Monte Carlo korekcijom za multipla poređenja.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Verovatnoća greške I tipa, odnosno nivo značajnosti određen je na nivou od 5% ( $\alpha=0,05$ ).

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. ) softverskom paketu.

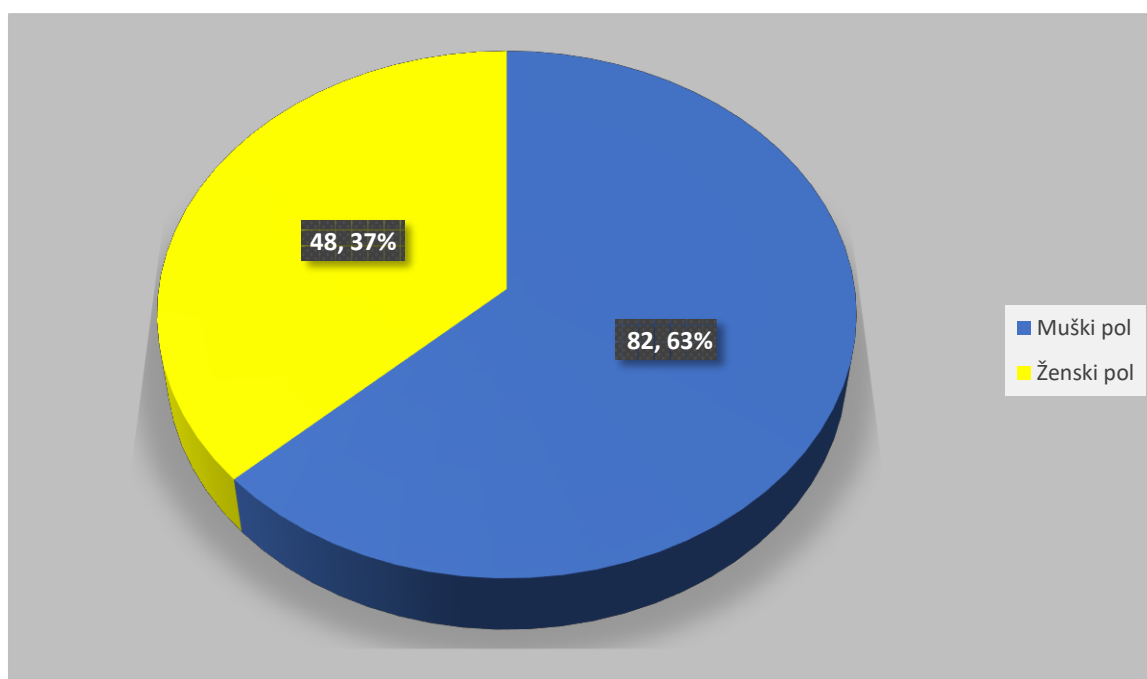
## 4. REZULTATI

### 4.1 Studija preseka

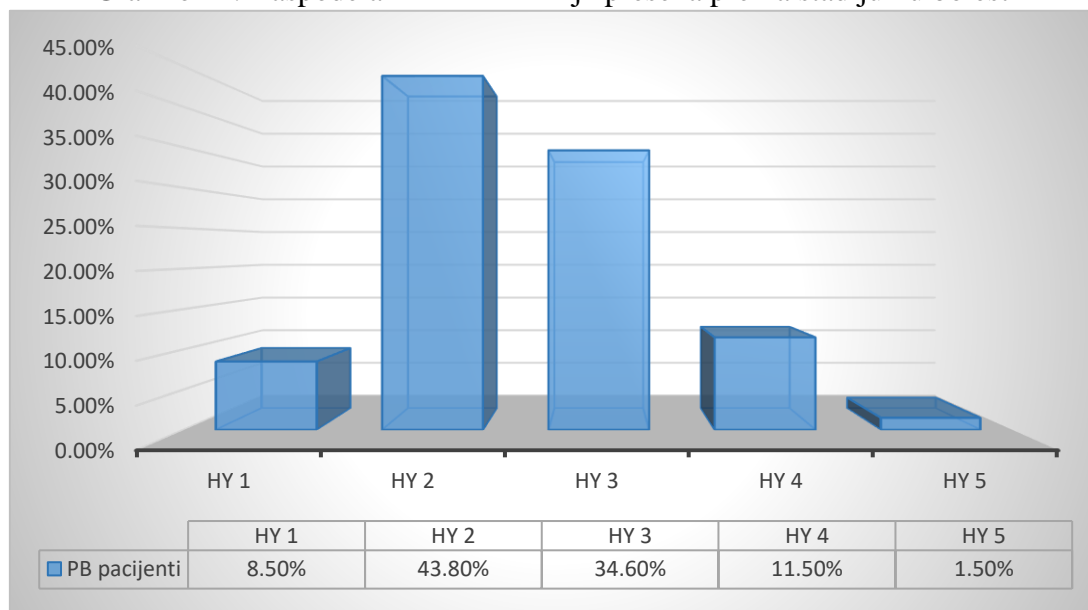
Od ukupno 133 regrutovana pacijenta u studiju je uključeno 130 pacijenata (2 pacijenta nisu mogla da rade MR zbog prisustva stranog tela, jedan pacijent nije mogao da uradi neuropsihološko testiranje zbog jezičke barijere).

Konačan uzorak sastojao se od 82 pacijenata muškog i 48 ženskog pola (Grafikon 1), srednjih godina starosti  $65.05 \pm 8.25$  i srednjeg trajanja bolesti od  $8.87 \pm 5.7$  godina. Uključeni su pacijenti u svim stadijumima PB, najveći broj u drugom i trećem (Grafikon 2).

Grafikon 1: Raspodela učesnika studije preseka prema polu



Grafikon 2: Raspodela učesnika studije preseka prema stadijumu bolesti



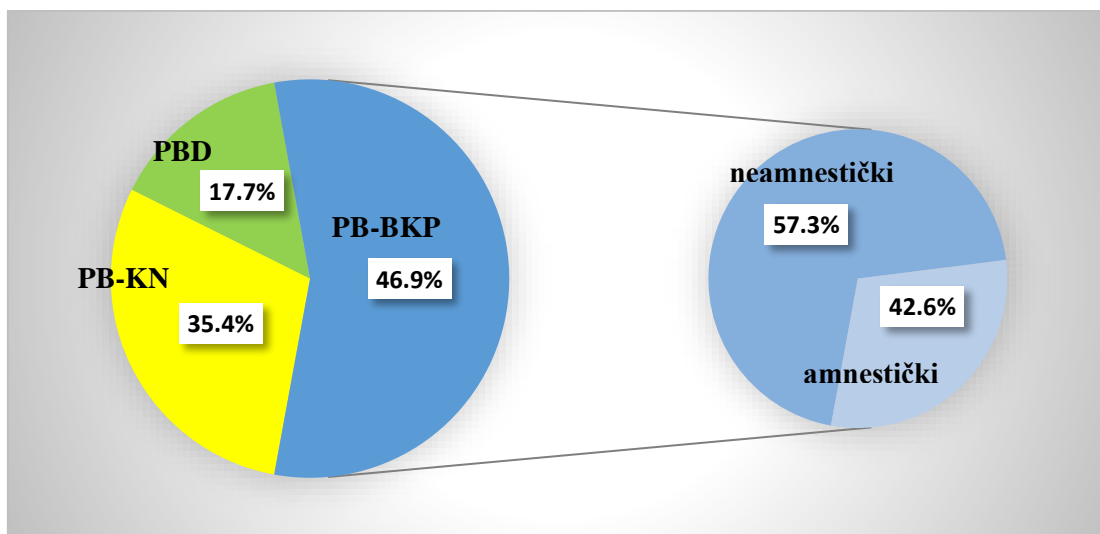
Skraćenice (po abecednom redu): HY - Hoehn i Yahr stadijum bolesti

#### 4.1.1 Učestalost i tip kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Na nultoj poseti 23 pacijenata ispunjavala su kriterijuma za postavljanje dijagnoze PBD, 61 pacijent klasifikovan je kao PB-BKP, dok je 46 pacijenata bilo kognitivno neoštećeno (Grafikon 3).

Većina pacijenata sa PB-BKP imala je ispade u multiplim kognitivnim domenima (Grafikon 4), dok je samo tri pacijenta imalo ispade u jednom kognitivnom domenu (jedan u vizuelnom, jedan u domenu jezičkih funkcija i jedan u domenu pažnje).

Grafikon 3: Učestalost i tip kognitivnih poremećaja u studiji preseka u našoj kohorti pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti

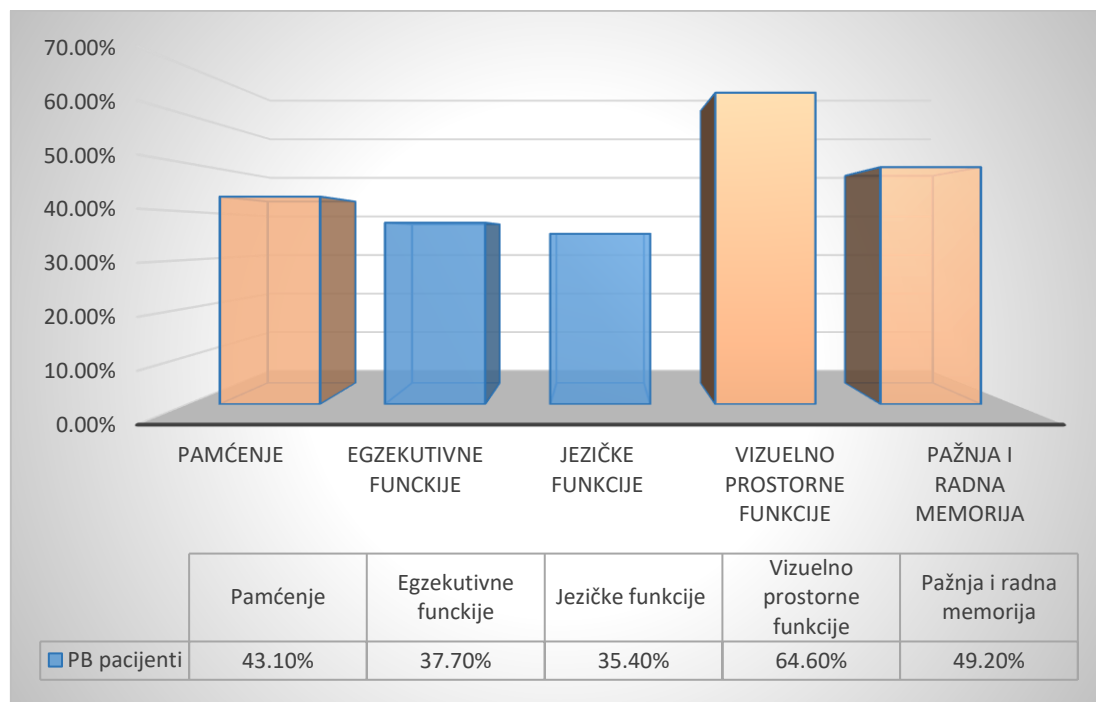


Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom

Najčešće zahvaćeni domeni u našoj kohorti pacijenata bili su vizuelno-prostorne funkcije, pažnja i pamćenje, u preko 40% pacijenata (Grafikon 4).

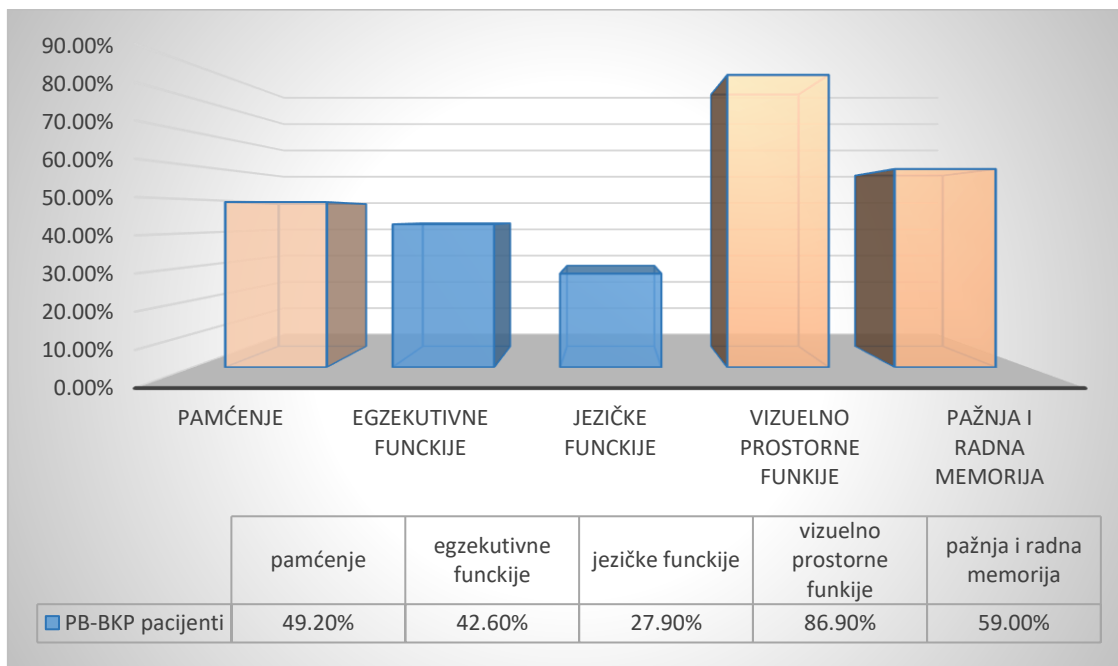
I kod PB-BKP pacijenata, izolovano, najčešće smo nalazili ispade u domenu vizuelno prostornih funkcija, pažnje i radne memorije i pamćenja (Grafikon 5). Većina naših PB-BKP pacijenata imala je ispade i dva ili tri ispitana kognitivna domena (Grafikon 6).

Grafikon 4: Učestalost zahvaćenih kognitivnih domena u celoj kohorti pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti



Skraćenice (po abecednom redu): PB - Parkinsonova bolest

Grafikon 5: Učestalost zahvaćenih kognitivnih domena kod pacijenata sa blagim kognitivnim poremećajem u Parkinsonovoj bolesti



Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem



Najčešće kombinacije zahvaćenih domena bili su: pamćenje i vizuo-spacijalne funkcije - 10 pacijenata; pažnja i vizuospacijalne funkcije - 9 pacijenata; pažnja, egzekutivne i vizuospacijalne funkcije - 9 pacijenata.

Učinak na različitim neuropsihološkim testovima kod pacijenata stratifikovanih prema kognitivnom statusu prikazan je u Tabeli 7. PBD i PB-BKP pacijenti međusobno su se razlikovali na testovima za procenu pamćenja (PRM), egzekutivnih (IED), vizuelno-prostornih (test crtanja sata), kao i jezičkih funkcija (BNT).

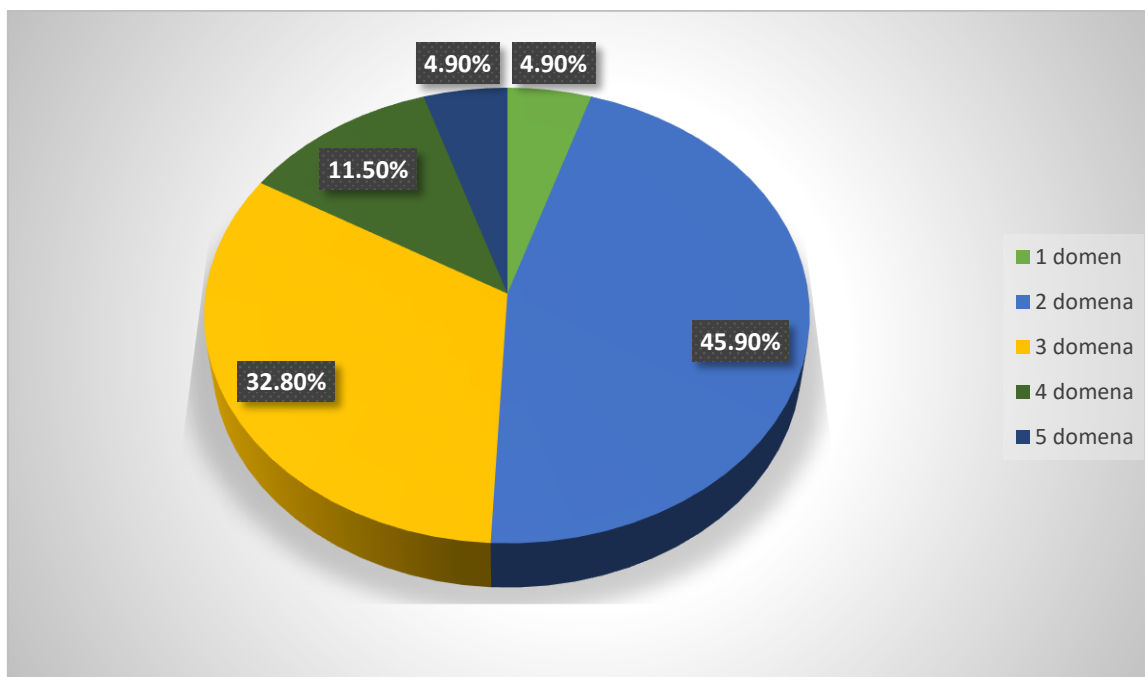
Tabela 7: Učinak na neuropsihološkim testovima kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, klasifikovanih prema kognitivnom statusu

	PB-KN		PB-BKP		PBD		PB-KN vs PB-BKP*	PB-KN vs PBD*	PB-BKP vs PBD*
Godine	61,50	± 8,12	65,62	± 7,91	70,61	± 5,86	<0.001	<0.001	0.106
M/Ž	30/16		39/22		13/10		0.849	0.482	0.533
Edukacija	12,43	± 2,37	11,46	± 2,75	9,91	± 4,08	0.053	<0.001	0.178
MMSE	28,39	± 1,42	26,98	± 1,58	14,04	± 6,37	<0.001	<0.001	<0.001
ACE-R	79,83	± 8,09	80,07	± 7,12	39,00	± 19,71	0.898	<0.001	<0.001
RAVLT	7,57	± 2,25	5,13	± 2,45	1,13	± 1,74	<0.001	<0.001	0.054
CFT	17,57	± 4,35	13,74	± 4,33	4,74	± 2,97	<0.001	<0.001	0.176
TMT-A	41,80	± 11,56	72,62	± 36,82	187,59	± 43,67	<0.001	<0.001	0.671
BNT	57,72	± 1,54	56,00	± 3,28	44,35	± 16,37	<0.001	<0.001	<0.001
IED	51,52	± 38,80	70,90	± 48,48	277,17	± 82,48	<0.001	<0.001	<0.001
PRM	76,91	± 9,138	69,23	± 11,37	48,22	± 18,81	<0.001	<0.001	<0.001
Hooper	19,87	± 4,51	15,38	± 4,95	3,30	± 5,36	<0.001	<0.001	0.966
DOT	5,35	± 1,03	4,15	± 1,37	0,30	± 0,14	<0.001	<0.001	0.014
Stroop III	32,24	± 8,04	21,72	± 9,87	3,35	± 5,08	<0.001	<0.001	0.043
Sat	4,91	± 0,41	4,10	± 1,18	1,39	± 1,30	<0.001	<0.001	<0.001

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost. \*p vrednost za svako poređenje.

Skraćenice (po abecednom redu): ACE-R - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje, revidirana verzija (eng. Addenbrook cognitive examination, revised), BNT - Bostonski test konfrontacionog imenovanja (Boston Naming Task), CFT - Test kategorijalne fluentnosti (Category Fluency Test), Hooper - Huperov test složene vizuelne organizacije, IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), M - muški pol, MMSE - Mini mental State Test, DOT - test nizova brojeva - verbalni test (Digit Ordering Task), PB - Parkinsonova bolest, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PRM - test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT), Sat - test crtanja sata (The Clock Drawing test), Stroop III - Stroop-ov test, skor interferencije, TMT-A - test nizova brojeva - vizuelni test (Trail Making Test A), Ž - ženski pol

Grafikon 6: Broj zahvaćenih kognitivnih domena kod pacijenata sa blagim kognitivnim poremećajem u Parkinsonovoj bolesti



#### 4.1.2 Demografske karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti

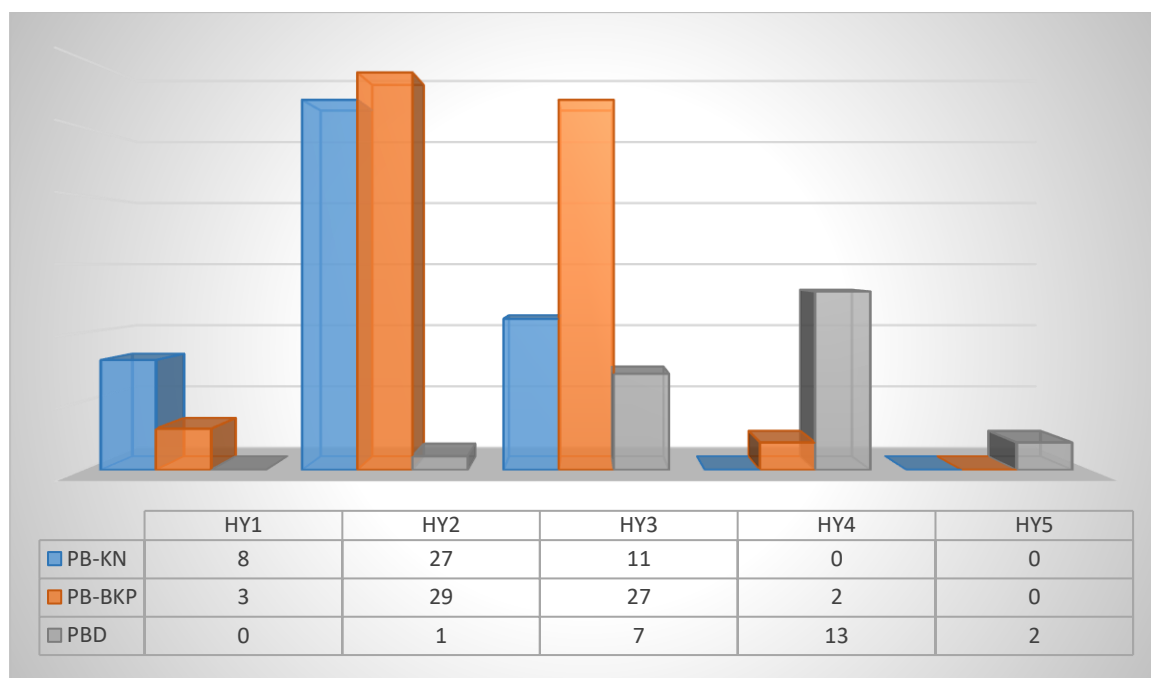
Primećeno je da kada su PB-BKP pacijenti stariji od onih koji nemaju kognitivno oštećenje, međutim edukacioni status bio je sličan kod ove dve grupe pacijenata. Sa druge strane PBD pacijenti bili su stariji i sa nižim obrazovanjem u odnosu na PB-KN pacijente. PB-BKP i PBD pacijenti nisu se razlikovali prema demografskim varijablama (Tabela 8). Primećeno je takođe da pol ne igra ulogu u prisustvu ili odsustvu poremećaja kognicije u našoj kohorti PB pacijenata.

#### 4.1.3 Motorne karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti

Učestalost kognitivnih poremećaja bila je značajnije češća u odmaklijim stadijumima bolesti ( $\chi^2 = 75.7$ , d.f. = 8,  $p < 0.001$ ) (Grafikon 7). Od četvrtog stadijuma bolesti na dalje nije više bilo kognitivno očuvanih pacijenata.

PBD pacijenti u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom su oboljevali u starijem životnom dobu i imali duže trajanje bolesti. PB-BKP pacijenti nisu se prema ovim varijablama razlikovali ni od PBD i od kognitivno očuvanih pacijenata (Tabela 8).

Grafikon 7: Učestalost kognitivnih poremećaja u različitim stadijumima Parkinsonove bolesti



Skraćenice (po abecednom redu): HY - Hoehn i Yahr stadijum bolesti, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom

Poređenjem naših grupa pacijenata stratifikovanih prema kognitivnom statusu primetili smo da PB-BKP pacijenti imaju veće motorne skorove na MDS-UPDRS skali u poređenju sa pacijentima bez kognitivnog deficita (Tabela 8). Motorna onesposobljenost pre svega se odnosila na stepen bradikineze, izraženost aksijalnih i simptoma vezanih za hod, posturalnu nestabilnost i freezing. PBD pacijenti su grupa pacijenata koja pokazuje najveći stepen motorne onesposobljenosti u odnosi na druge dve grupe (Tabela 8).

Deveset i šest pacijenata (74%) su klasifikovani kao PIGD-dom forma bolesti, 25 (19%) kao TR-dom and 9 (6.92%) kao neodređena forma bolesti. Nije nađena razlika u učestalosti kognitivnih poremećaja između TR-dom i PIGD-dom forme bolesti (PIGD-dom: 42 PB-BKP, 17 PBD, 36 PB-KN pacijenata; TR-dom: 15 PB-BKP, 4 PBD, 6 PB-KN pacijenata;  $\chi^2=0.318$ , d.f. =1;  $p=0.821$ ). Ipak, uočene su neke motorno-kognitivne veze. Multipla linearna regresiona analiza, kontrolisana za godine, pol, godine edukacije i dužinu trajanja bolesti, pokazala je da su stepen bradikineze i rigiditeta povezani sa egzekutivnom disfunkcijom, posturalna nestabilnost i poremećaji hoda bili su povezani sa poremećajima pažnje, dok je ocena težine aksijalnih simptoma bila povezana sa učinkom u svim ispitanim kognitivnim domenima (Tabela 9).

Tabela 8: Demografske, kliničke karakteristike i zapremine volumena bele mase pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, klasifikovanih prema kognitivnom statusu

	PB-KN		PB-BKP		PBD		PB-KN vs PB-BKP*	PB-KN vs PBD*	PB-BKP vs PBD*
Godine starosti	61,50	(8,12)	65,62	(7,91)	70,61	(5,86)	0,010	<0.001	0.106
Muško/Žensko	30/16		39/22		13/10		0,108	0,068	0.129
Godine edukacije	12,43	(2,37)	11,46	(2,75)	9,91	(4,08)	0,053	0,010	0.178
Početak bolesti	54,28	(8,71)	56,48	(8,53)	58,48	(8,96)	0,204	0,041	0.413
Trajanje bolesti	7,22	(5,42)	8,96	(5,37)	11,96	(5,98)	0,094	0,002	0.818
LEED	729,13	(408,31)	788,52	(311,54)	768,30	(254,55)	0,394	0,590	0.109
RIG	8,70	(3,55)	9,33	(2,67)	10,91	(2,13)	0,479	0,012	0.280
AXIAL	4,87	(2,35)	6,38	(2,73)	11,83	(2,38)	0,003	<0.001	0.011
BRAD	19,07	(7,22)	23,16	(5,34)	30,35	(5,31)	0,001	<0.001	0.970
TREMOR	2,02	(3,04)	3,49	(4,79)	3,74	(5,94)	0,131	0,178	0.352
PIGD	4,65	(2,79)	5,74	(2,75)	9,96	(2,72)	0,022	0,001	0.832
MDS-UPDRS III	36,57	(13,61)	44,52	(11,96)	61,00	(10,05)	0,002	<0.001	0.260
MDS-UPDRS	51,93	(18,13)	63,36	(16,50)	93,09	(19,83)	0,001	0,001	0.116
Hoehn and Yahr	2.07	(0.95)	2.46	(0.83)	3.70	(1.14)	<0.001	<0.001	<0.001
Motorni fenotip	4/38/4		10/46/5		1/20/2		0,521	0,321	0.178
HDRS	5,57	(3,31)	6,10	(4,20)	7,91	(4,70)	0,454	0,036	0.286
HARS	5,96	(4,82)	6,64	(4,74)	8,04	(4,73)	0,462	0,138	0.702
SA	10,80	(9,13)	12,93	(7,74)	21,70	(6,93)	0,227	<0.001	0.702
FOG	3,93	(4,25)	5,51	(4,32)	11,61	(4,60)	0,049	<0.001	0.701
MMSE	28,39	(1,42)	26,98	(1,58)	14,04	(6,37)	<0.001	<0.001	<0.001
ACE-R	79,83	(8,09)	80,07	(7,12)	39,00	(19,71)	0,898	<0.001	<0.001
HBMtot [ml]	0,43	(0,61)	1,15	(2,03)	2,01	(2,41)	0,066	0,004	0.104
HBMfr [ml]	0,22	(0,26)	0,48	(0,81)	1,01	(1,83)	0,165	0,059	0.185

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost. \* p vrednost za svako poređenje.

Motorni fenotip - frekvencija različitog motornog fenotipa /TR-dom, PIGD-dom, neodređena, redom/.

Skraćenice (po abecednom redu): ACER - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje –revidirana verzija, Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised, AXIAL - aksijalni skor, BRAD - skor za procenu bradikinezije, FOG - upitnik za procenu freezinga u PB, HARS - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, HBMfr –zapremina hiperintenziteta bele mase u frontalnom režnju, HBMtot – ukupna zapremina hiperintenziteta bele mase, HDRS - Hamiltonova skala za procenu depresije, LEED- levodopa ekvivalentna doza, MMSE-Mini Mental State Test, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PIGD - skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda, RIG- skor za procenu rigiditeta, SA - Skala apatije, TREMOR - skor za procenu tremora, MDS-UPDRS III - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, motorni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, motor score, MDS-UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, total score.

Tabela 9: Multipla linearna regresiona analiza kontrolisana za godine starosti, pol, godine edukacije i dužinu trajanja bolesti

	$\beta$	$R^2$	p
<i>Aksijalni skor</i>			
RAVLT prisećanje	-.443	0.414	0.012
Test crtanja sata	-.441	0.539	0.001
Hooper	-.560	0.493	0.001
Verbalni test niza brojeva	-.781	0.583	<0.001
Vizuelni test niza brojeva	.583	0.506	<0.001
Test kategorijalne fluentnosti	-.560	0.381	0.002
Stroop III	-.660	0.575	<0.001
<i>Skor za ocenu bradikineze</i>			
IED	.602	0.344	0.049
Stroop III	-.239	0.575	0.050
<i>Skor za ocenu rigiditeta</i>			
IED	.458	0.344	0.003
<i>PIGD skor</i>			
Verbalni test niza brojeva	-.340	0.583	0.026

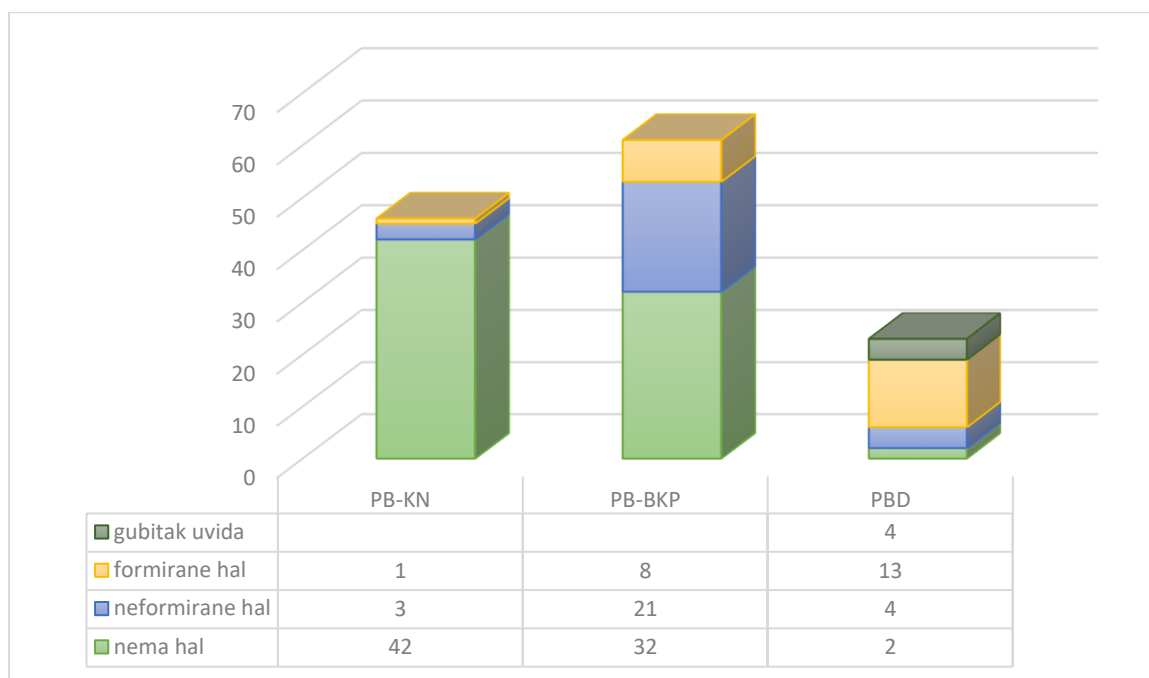
Skraćenice (po abecednom redu): Hooper - Huperov test složene vizuelne organizacije, IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test), PIGD skor - skor za ocenu posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda, RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task), Stroop III - Stroop-ov test, skor interferencije

#### 4.1.4 Nemotorne karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti

##### Halucinacije i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Učestalost halucinacija bila je češća kod kognitivno oštećenih pacijenata (Grafikon 8) ( $\chi^2=43.55$ , d.f. =2;  $p<0.001$ ). Kod PB-KN i PB-BKP pacijenata najčešće su bile prisutne iluzije i ne-formirane halucinacije, sa očuvanim sudom realnosti. Kod PBD pacijenata najčešće su beležene formirane halucinacije, kao i prisustvo halucinacija uz gubitak uvida. Sve tri grupe pacijenata značajno su se razlikovale i prema srednjim vrednostima ocene na pitanju koje se odnosi na halucinacije u MDS-UPRDS skali (pitanje 1.2) (Tabela 10).

Grafikon 8: Učestalost halucinacija kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom statusu



Skraćenice (po abecednom redu): hal -halucinacije, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja

### Drugi nemotorni simptomi i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

NMS upitnik popunilo je ukupno 97 pacijenata i to 36 PB-KN, 50 PB-BKP i 11 PBD pacijenata. PB-KN, PB-BKP i PBD pacijenti nisu se međusobno razlikovali prema broju pozitivnih odgovora na ovoj skali. Zabeleženo je i da su gastro-intestinalni simptomi češći u grupi PBD pacijenata kada se porede sa kognitivno očuvanim pacijentima, dok su poremećaji sna bili češći kod dementnih pacijenata kako u poređenju sa PB-KN, tako i u poređenju PB-BKP grupom (Tabela 10). Analizom pojedinačnih simptoma čije prisustvo ocenjuje ova skala, nađen je značajan trend povećanja učestalosti problema sa inkontinencijom stolice ( $\chi^2=11.50$ , d.f.=2), urgencijom mokrenja ( $\chi^2=5.07$ , d.f.=2), zaboravnošću ( $\chi^2=11.94$ , d.f.=2), gubitkom interesovanja ( $\chi^2=4.77$ , d.f.=2), halucinacijama ( $\chi^2=19.28$ , d.f.=2), gubitkom koncentracije ( $\chi^2=17.36$ , d.f.=2), simptomatskom ortostatskom hipotenzijom ( $\chi^2=16.60$ , d.f.=2), padovima ( $\chi^2=18.04$ , d.f.=2), dnevnom pospanošću ( $\chi^2=7.69$ , d.f.=2), živim snovima ( $\chi^2=7.05$ , d.f.=2), pomeranjem u snu ( $\chi^2=14.02$ , d.f.=2), kod kognitivno oštećenih pacijenata, uz značajno češće prisustvo i sumanutih ideja ( $\chi^2=14.74$ , d.f.=2) (Tabela 11).

Tabela 10: Razlika u učestalosti gastro-intestinalnih simptoma, urinarne i seksualne disfunkcije, ukupnom broju tačnih odgovora na upitniku za procenu nemotornih simptoma i oceni intenziteta halucinacija između pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom statusu

	PB-KN		PB-BKP		PBD		PB-KN vs PB-BKP*	PB-KN vs PBD*	PB-BKP vs PBD*
Gastrointestinalni simptomi	2.03	(1.57)	2.36	(1.54)	3.36	(1.80)	1.000	0.049	0.182
Urinarna disfunkcija	1.22	(0.79)	1.54	(0.70)	1.55	(0.52)	0.143	0.596	1.000
Seksualna disfunkcija	0.65	(0.81)	1.06	(0.77)	0.82	(0.75)	0.061	1.000	1.000
Poremećaji sna	3.00	(0.88)	4.00	(1.40)	4.00	(2.27)	0.099	0.001	0.053
Odgovori na NMS skali	19.00	(7.19)	24.00	(10.21)	25.80	(8.13)	0.087	1.000	0.704
Halucinacije	0.11	(0.37)	0.61	(0.71)	1.82	(0.85)	<0.001	<0.001	<0.001

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD. \* p vrednost za svako poređenje

Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja

Tabela 11: Učestalost nemotornih simptoma kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, klasifikovanih prema kognitivnom statusu

Simptom	PB-KN		PB-BKP		PBD		p
	pozitivni odgovori		pozitivni odgovori		pozitivni odgovori		
curenje pljuvačke	11	(30.55%)	17	(34.00%)	6	(54.54%)	0.336
gubitak ukusa i mirisa	13	(36.11%)	16	(32.00%)	4	(36.36%)	0.910
otežano gutanje	7	(19.44%)	16	(32.00%)	2	(18.18%)	0.378
muka, povraćanje	4	(11.11%)	9	(18.00%)	3	(27.27%)	0.395
zatvor	21	(58.33%)	37	(74.00%)	9	(81.81%)	0.153
inkontinencija stolice	2	(5.55%)	6	(12.00%)	5	(45.45%)	0.004
nekompletno pražnjenje creva	15	(41.66%)	17	(34.00%)	8	(72.72%)	0.294
urgencija mokrenja	19	(52.78%)	35	(70.00%)	9	(81.81%)	0.029
noćno mokrenje	25	(69.44%)	42	(84.00%)	8	(72.72%)	0.385
neobjašnjeni bolovi	9	(25.00%)	16	(32.00%)	2	(18.18%)	0.912
promene u telesnoj težini	12	(33.33%)	11	(22.00%)	3	(27.27%)	0.409
zaboravnost	9	(25.00%)	28	(56.00%)	8	(72.72%)	0.001
gubitak interesovanja	16	(44.44%)	32	(64.00%)	8	(72.72%)	0.037
halucinacije	2	(5.55%)	32	(64.00%)	7	(63.63%)	<0.001
gubitak koncentracije	10	(27.78%)	34	(68.00%)	9	(81.81%)	<0.001
depresivno raspoloženje	17	(47.22%)	24	(48.00%)	6	(54.54%)	0.722
anksioznost	16	(44.44%)	22	(44.00%)	6	(54.54%)	0.674
interesovanje za sex	11	(30.55%)	24	(48.00%)	4	(36.36%)	0.344
teškoće pri sex odnosu	11	(30.55%)	28	(56.00%)	5	(45.45%)	0.076
ortostatska hipotenzija	12	(33.33%)	30	(60.00%)	11	(100%)	<0.001
padovi	5	(13.89%)	10	(20.00%)	8	(72.72%)	0.001
dnevna pospanost	2	(5.55%)	11	(22.00%)	4	(36.36%)	0.006
uspavljivanje	14	(38.89%)	12	(24.00%)	5	(45.45%)	0.861
živi snovi	8	(22.22%)	20	(40.00%)	7	(63.63%)	0.008
pomeranje u snu	8	(22.22%)	23	(46.00%)	9	(81.81%)	<0.001
čudan osećaj u nogama	19	(52.78%)	24	(48.00%)	5	(45.45%)	0.992
oticanje nogu	12	(33.33%)	21	(42.00%)	5	(45.45%)	0.253
prekomereno znojenje	13	(36.11%)	19	(38.00%)	3	(27.27%)	0.798
duple slike	5	(13.89%)	10	(20.00%)	2	(18.18%)	0.564
sumanute ideje	3	(8.33%)	11	(22.00%)	7	(63.63%)	<0.001

Vrednosti su prikazane kao učestalost i procenat.

Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja

#### 4.1.5 Vaskularno opterećenje i kognitivni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

##### Vaskularni faktori rizika koji se mogu modifikovati i kognitivni poremećaji u PB

Četrdeset i dva pacijenta (32.3%) su klasifikovani kao pacijenti sa niskim vaskularnim rizikom, dok je za kod 88 pacijenata uvrđeno da postoji visok vaskularni rizik (67,7%).

Poređenje učestalosti individualnih modifikujućih vaskularnih faktora rizika, pokazalo je da PBD pacijenti češće boluju od hipertenzije, da su ređe pušači i gojazni (Tabela 12). Kognitivne grupe nisu se razlikovale prema broju prisutnih modifikujućih vaskularnih faktora rizika ( $< 2 / \geq 2$ ) (Tabela 12).

U celoj grupi pacijenata FR skor pokazao je značajnu korelaciju sa godinama starosti, godinama početka bolesti i neuropsihološkim učinkom u svim kognitivnim domenima osim u domenu jezičkih funkcija (Tabela 13).

Učestalost kognitivnih poremećaja bila je veća u grupi pacijenata sa VVR (Grafikon 9,  $\chi^2 = 15.93$ , d.f. = 2,  $p=0.021$ ). Takođe pacijenti kod kojih je procenjeno da postoji visok vaskularni rizik bili su predominantno muškarci. Kod njih je zabeležena i značajnija motorna onesposobljenost, pre svega na merama bradikinezije i aksijalnih simptoma PB, uključujući i posturalnu nestabilnost, poremećaje hoda i zamrzavanje pri hodu (eng. freezing) (Tabela 14). Učestalost različitih fenotipova PB nije se razlikovala u grupi sa VVR i NVR (Tabela 14).



Tabela 12: Učestalost vaskularnih faktora rizika koji se mogu modifikovati kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, klasifikovanih prema kognitivnom statusu

	PB-KN	PB-BKP	PBD	PB-KN vs PB-BKP*	PB-KN vs PBD*	PB-BKP vs PBD*
FR skor	20.09 (13.06)	21.23 (12.63)	26.52 (15.50)	0.608	0.133	0.199
Pušenje (da/ne)	18/28	15/46	2/21	0.157	0.009	0.106
Gojaznost (da/ne)	8/38	5/56	0/23	0.150	0.033	0.157
Body-mass index (3.56)	26.29	25.84	25.30	0.419	0.171	0.432
Hipertenzija (da/ne)	19/27	32/29	15/8	0.253	0.041	0.294
Šećerna bolest (da/ne)	4/42	11/50	5/18	0.168	0.129	0.700
Broj faktora rizika (< 2 / ≥ 2)	26/20	33/28	8/15	0.803	0.088	0.358

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i (SD) ili učestalosti. \* p vrednosti za svako poređenje

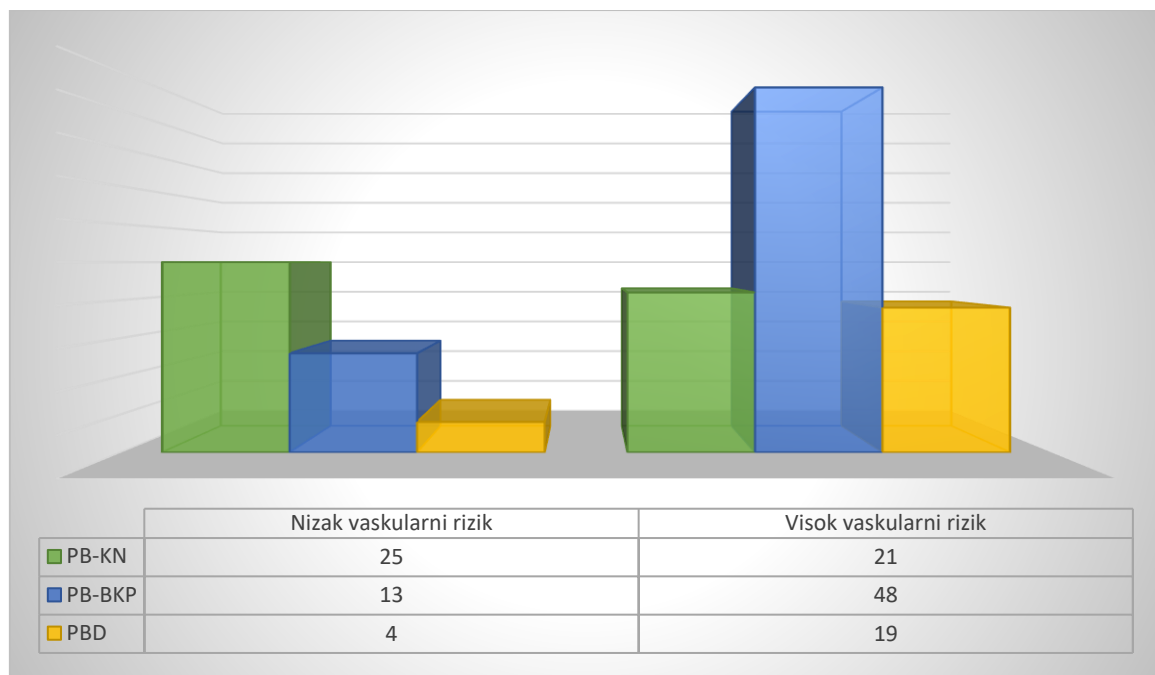
Skraćenice (po abecednom redu) FR - Framingham General Cardiovascular Disease Risk Score, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja

Tabela 13: Korelacije Framingham General Cardiovascular Disease Risk Skor-a sa demografskim, kliničkim i kognitivnim merama u grupi pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti

	Individualni FR skor	
	Koeficijent korelacije	Značajnost (2-tailed)
Godine starosti	.515	<0.001
Godine na početku Parkinsonove bolesti	.430	<0.001
Trajanje Parkinsonove bolesti	.121	0.170
Levo-dopa ekvivalentna doza	.088	0.321
Skor za procenu rigiditeta	.107	0.227
Skor za procenu aksijalnih simptoma	.093	0.293
Skor za procenu bradikineze	.079	0.370
MDS-UPDRS motorni skor	.127	0.149
MDS-UPDRS ukupni skor	.070	0.429
Skor za procenu tremora	.081	0.358
PIGD skor	.103	0.241
Skor za procenu freezinga	.165	0.061
Hamiltonova skala depresivnosti	.128	0.146
Hamiltonova skala anksioznosti	.224	0.100
Skala apatije	.001	0.994
Mini mental state test	-.085	0.339
Adenbrukovo kognitivno ispitivanje	-.108	0.221
Rejov test učenja liste reči, prisećanje	-.277	0.001
Test kategorijalne fluentnosti	-.169	0.054
Vizuelni test niza brojeva, TMT-A	.229	0.009
Bostonski test nominacije, ukupni skor	-.110	0.212
IED, ukupni broj grešaka (prilagođen)	.177	0.045
PRM, procenat tačnih odgovora	-.165	0.062
Huperov test	-.183	0.038
Verbalni test niza brojeva, DOT	-.229	0.009
Stroop-ov test, skor interferencije	-.191	0.030
Test crtanja sata	-.226	0.010

Skraćenice (po abecednom redu): FR - Framingham General Cardiovascular Disease Risk Score, IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), MDS-UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PRM - test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB).

Grafikon 9: Učestalost kognitivnih poremećaja kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti sa niskim i visokim vaskularnim rizikom



Skraćenice (po abecednom redu): PB - Parkinsonova bolest, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom

Tabela 14: Kognitivni status, demografske, kliničke karakteristike i zapremine hiperintenziteta bele mase kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti sa niskim i visokim vaskularnim rizikom

	Nizak vaskularni rizik		Visok vaskularni rizik		p
Godine starosti	63.93	(7.26)	64.59	(8.19)	0.301
Muško/Žensko	25/17		57/31		0.042
Godine edukacije	11.86	(2.86)	11.35	(3.13)	0.396
Starost na početku PB	53.52	(8.46)	57.44	(8.71)	0.022
Trajanje PB	8.25	(6.69)	9.14	(5.24)	0.390
LEED	720.74	(398.83)	788.71	(310.95)	0.318
Skor za procenu rigiditeta	8.69	(3.35)	9.72	(2.84)	0.070
Aksijalni skor	5.76	(3.26)	7.28	(3.45)	0.018
Bradikinezija skor	20.48	(7.54)	24.04	(6.56)	0.005
Tremorski skor	2.79	(4.12)	3.20	(4.78)	0.691
PIGD skor	5.07	(2.77)	6.58	(3.41)	0.014
UPDRS III	39.90	(15.65)	46.73	(13.83)	0.012
UPDRS ukupni	58.90	(23.97)	66.85	(20.95)	0.048
Motorni fenotip	4/33/5		11/71/6		0.456
HDRS	5.57	(3.42)	6.55	(4.30)	0.202
HARS	6.57	(4.76)	6.66	(4.83)	0.903
SA	11.81	(9.44)	14.73	(8.58)	0.090
Skor za procenu freezinga	4.21	(4.45)	6.84	(5.08)	0.003
MMSE	26.29	(5.48)	24.73	(6.13)	0.050
ACE-R	75.83	(17.34)	71.59	(19.29)	0.186
HBMtot (ml)	0.52	(0.84)	1.27	(2.08)	0.024
HBMfr (ml)	0.24	(0.30)	0.49	(0.80)	0.063
FR skor	12.24	(7.67)	26.31	(13.20)	<0.001

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost. \* statistički značajne razlike

Motorni fenotip - frekvencija različitog motornog fenotipa /TR-dom, PIGD-dom, neodređena, redom/

Skraćenice (po abecednom redu): ACER - Adenbruokovo kognitivno ispitivanje, HARS - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, HBMtot – ukupna zapremina hiperintenziteta bele mase, HBMfr– zapremina hiperintenziteta bele mase u frontalnom režnju, HDRS - Hamiltonova skala za procenu depresije, LEED-levodopa ekvivalentna doza, MMSE-Mini Mental State Test, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PIGD - skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda, RIG-skor za procenu rigiditeta, SA - Skala apatije, TREMOR - skor za procenu tremora, UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## Hiperintenziteti bele mase i kognitivni poremećaji u PB

Ukupni volumen HBM meren u celom mozgu bio je veći kod PBD pacijenata, kada su upoređeni sa pacijentima bez kognitivnog deficita (Tabela 8). Nisu nađene razlike u ukupnom volumenu HBM između drugih kognitivnih grupa. Kognitivne grupe nisu se razlikovale ni prema volumenu HBM u frontalnom režnju (Tabela 8).

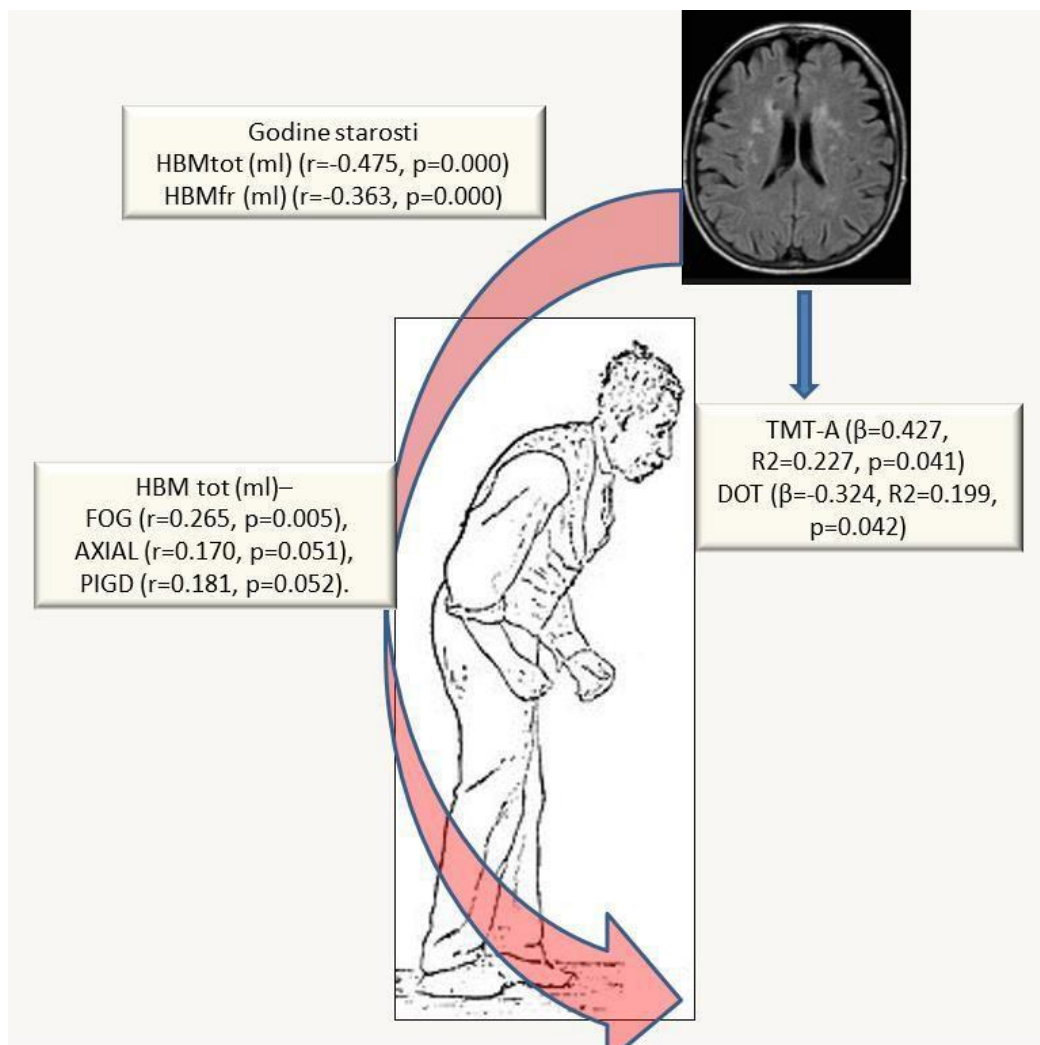
Ukupni volumen HBM, kao i volumen ovih lezija u frontalnom režnju pokazali su značajne korelacije sa godinama starosti (HBMtot  $r=0.475$ ,  $p<0.001$ ; HBMfr  $r=-.363$ ,  $p<0.001$ ), ali ne i drugim demografskim karakteristikama.

Nisu nađene korelacije između HBMtot i HBMfr sa skorovima na skalama za merenje bihevioralnih smetnji tj apatije, anksioznosti ili depresije.

Vezano za motorne mere pokazano je da postoji značajna korelacija između ukupnog volumena HBM u celom mozgu i FOG, aksijalnog i PIGD skora (Slika 12). Nisu nađene korelacije između motornih skorova i volumena HBM u frontalnom režnju.

Linearna regresiona analiza, korigovana za godine starosti, pol, edukaciju i dužinu trajanja PB, i vrednost FR skora, pokazala je da je ukupni volumen HBM u celom mozgu nezavisno povezan sa učinkom kako na vizuelnom, tako i verbalnom testu niza brojeva (TMT-A i DOT, redom) (Slika 12). Asocijacije između volumena HBM u frontalnom režnju i učinka na neuropsihološkim testovima su ispitane, ali nisu nađene.

Slika 12: Povezanosti volumena hiperinteziteta bele mase u celom mozgu sa motornim i kognitivnim merama u našoj kohorti pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti



Skraćenice (po abecednom redu): AXIAL - aksijani skor, DOT - verbalni test niza brojeva, FOG - upitnik za procenu freezinga u PB, HBMfr - volumen hiperinteziteta bele mase u frontalnom režnju, HBMtot - volumen hiperinteziteta bele mase u celom mozgu, PIGD - skor za procenu posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda, TMT-A - vizuelni test niza brojeva

#### 4.1.6 Genetske karakteristike povezane sa kognitivnim poremećajima u Parkinsonovoj bolesti

Kod 88 pacijenata (67.7% ukupnog uzorka) određen je APOE genotip. Identifikovano je 23 (26.13%) homozigotnih nosioca Apoe 4 varijante gena.

Od 91 pacijenta (70% ukupnog uzorka) kod kojih je određene BDNF genotip, identifikovano je 33 pacijenta (36.2%) koji su nosioci Val66Met polimorfizma.

Analizu na određivanje COMT genotipa takođe smo obavili kod 91 pacijenta (70% ukupnog uzorka). Kod 30 pacijenata (32%) nađen je Val158Met polimorfizam.

Učestalost inkriminišućih polimorfizama, za koje se veruje da su povezani za razvojem kognitivnih poremećaja u PB prikazano je u Tabeli 15.

Tabela 15: Učestalost inkriminišućih polimorfizama APOE (ApoE4), COMT (Val158Met) i BDNF (Val66Met) genotipa kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom statusu

	PB-KN	PB-BKP	PBD	PB-KN vs PB-BKP*	PB-KN vs PBD*	PB-BKP vs PBD*
APOE ApoE4 ne/da, n=88	24/6	32/15	9/2	0.252	0.896	0.480
BDNF, Val66Met ne/da, n=91	15/16	35/14	8/3	0.038	0.163	0.931
COMT Val158Met ne/da, n=91	19/12	35/14	7/4	0.346	0.891	0.610

Vrednosti su predstavljene kao učestalost. \* p vrednosti za svako poređenje

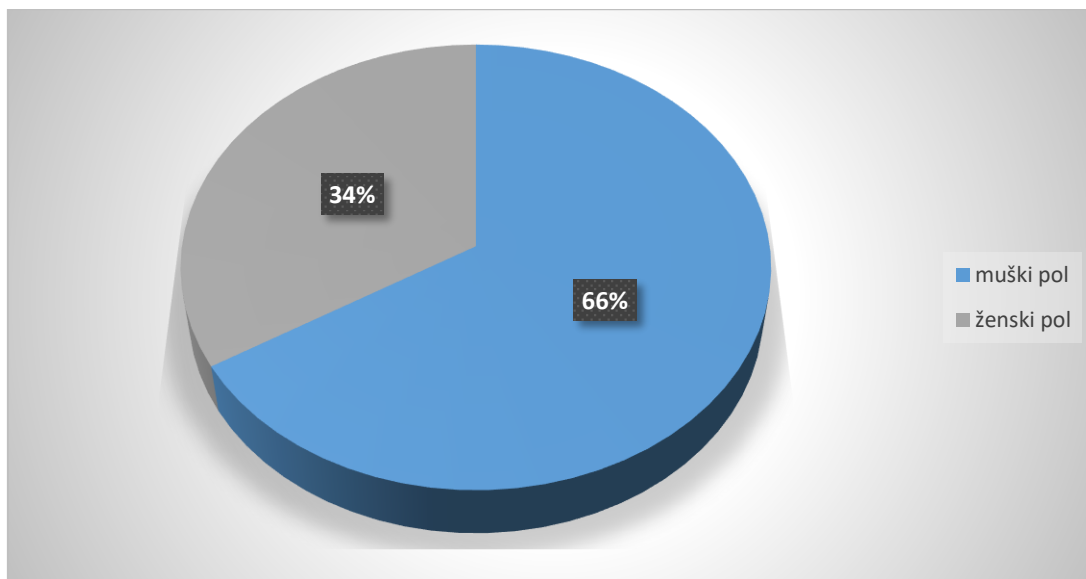
Skraćenice (po abecednom redu): APOE - apolipo protein e, BDNF - neurotrofni faktor mozga (brain-derived neurotrophic factor), COMT - katehol-o-metil transferaza, , PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem

Nađena je značajna razlika u učestalosti Val66Met BDNF polimorfizma kod PB-BKP pacijenata u poređenju sa kognitivno očuvanim pacijentima, dok se učestalost drugih inkriminišućih genskih polimorfizama nije razlikovala među kognitivnim grupama.

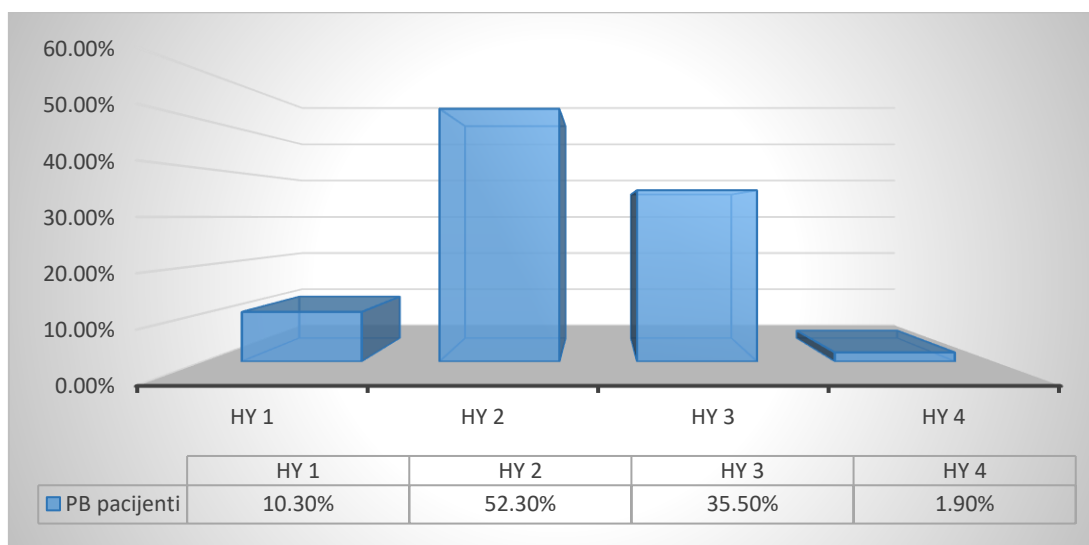
#### 4.2 Prospektivna kohortna studija

U prospektivnu studiju uključeno je 107 pacijenata, tj svi pacijenti koji nisu ispunjavali kriterijume za PBD na nultoj poseti. Raspodela pacijenata koji su učestvovali u prospektivnoj studiji prema polu i stadijumu bolesti na nultoj poseti prikazana je na Grafikonima 10 i 11.

Grafikon 10: Raspodela učesnika prospektivne studije prema polu na nultoj poseti



Grafikon 11: Raspodela učesnika prospektivne studije prema stadijumu bolesti na nultoj poseti



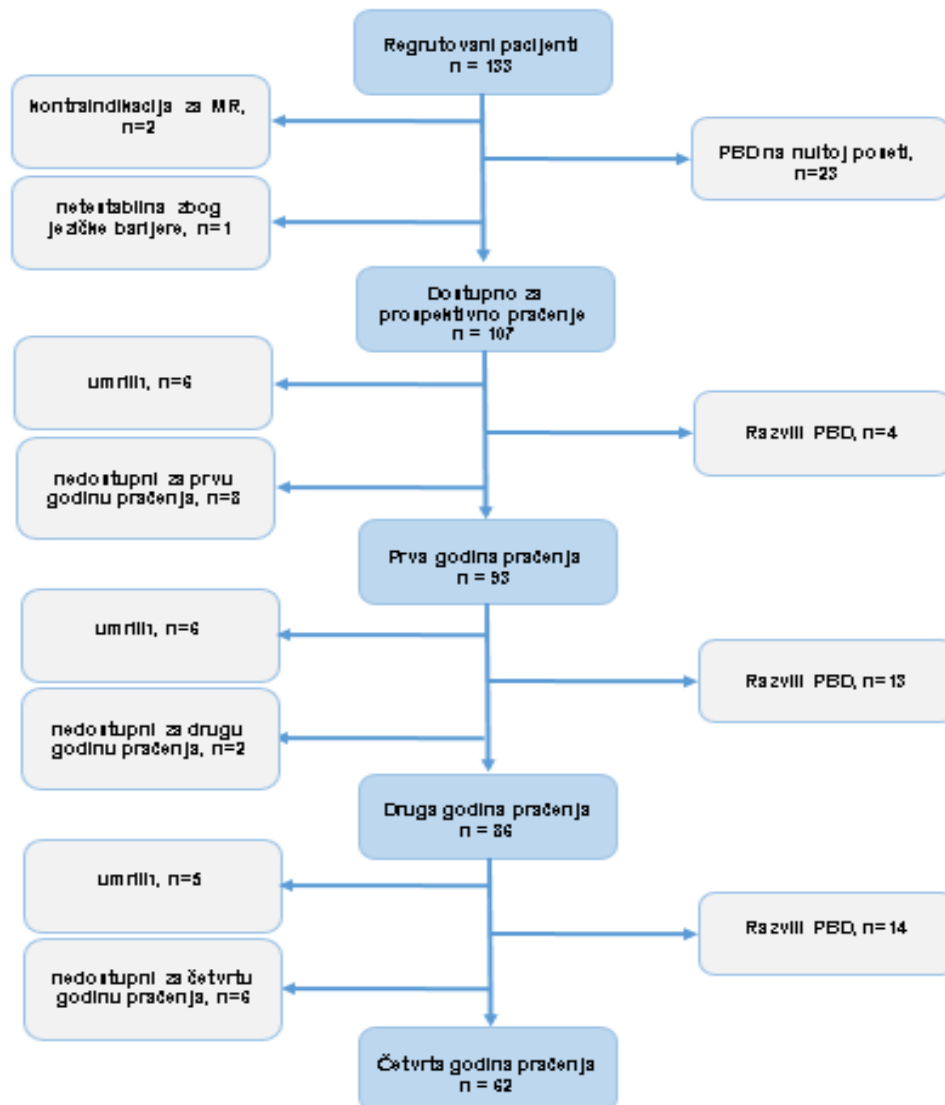
Skraćenice (po abecednom redu): PB - Parkinsonova bolest, HY - Hoehn i Yahr stadijum bolesti

Tokom prospektivne studije sproveden je period praćenja trajanja četiri godine, tokom kojeg su pacijenti imali tri kliničke posete, u prvoj, drugoj i četvrtoj godini, kada su ponovljena sva merenja sa nulte posete, osim genetskih analiza. Kao krajnji ishod studije definisan je prelazak u stadijum PBD i u slučaju ovog događaja praćenje je prekidano. Takođe, praćenje je prekidano u slučaju smrti pacijenta, ako je pacijent povukao pristanak, ili nije bio dostupan za



dalje praćenje (izgubljen tokom praćenja, lost to follow up). Na Dijagramu 1 prikazan je broj pacijenata na nultoj poseti i godinama praćenja tokom prospektivne studije.

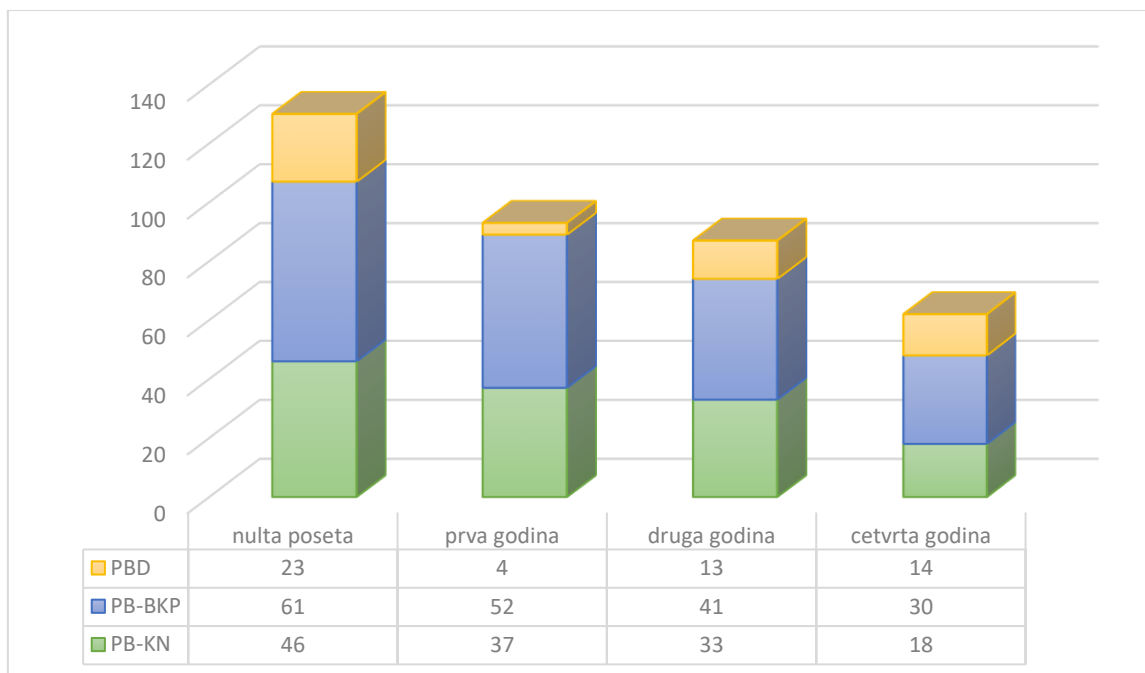
Dijagram 1: Broj pacijenata na nultoj poseti i godinama praćenja tokom prospektivne studije



Skraćenice (po abecednom redu): n - broj pacijenata, MR - magnetna rezonanca, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom

Raspodela pacijenata prema kognitivnom statusu na svakoj godini praćenja prikazana je na Grafikonu 12. Na prvoj godini praćenja bilo je 37 kognitivno neoštećenih pacijenata, 52 pacijenta sa PB-BKP i 4 dementna pacijenta. Na drugoj godini bilo je 33 PB-KN, 41 PB-BKP i 13 PBD pacijenata, dok je na četvrtoj godini bilo 18 PB-KN, 30 PB-BKP i 14 PBD pacijenata.

Grafikon 12: Raspodela pacijenata prema kognitivnom statusu na nultoj poseti i prvoj, drugoj i četvrtoj godini praćenja tokom prospektivne studije

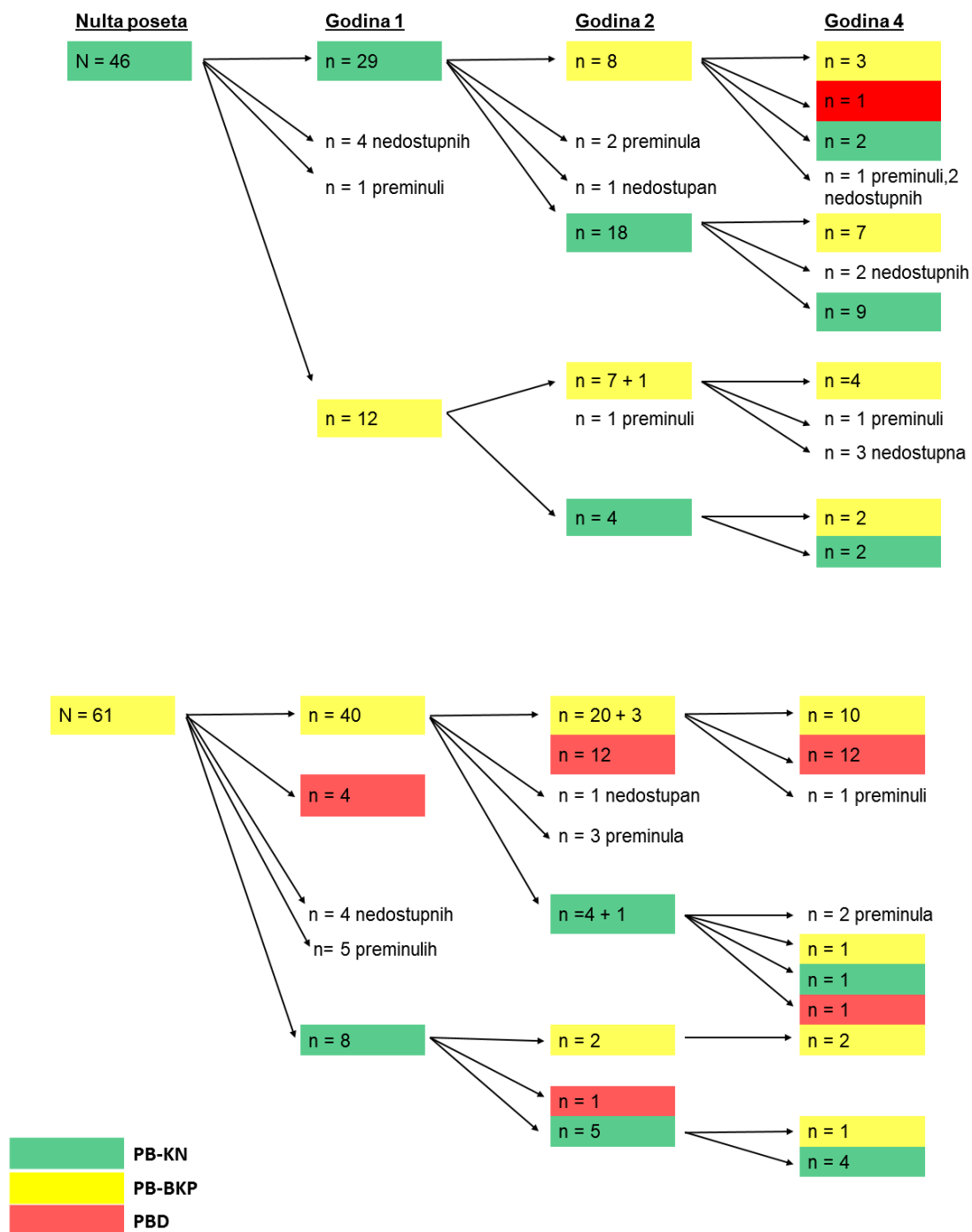


Skraćenice (po abecednom redu): PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem.

#### 4.2.1 Dinamika napredovanja kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Na Dijagramu 2 prikazana je evolucija kognitivnih poremećaja u našoj grupi pacijenata tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja.

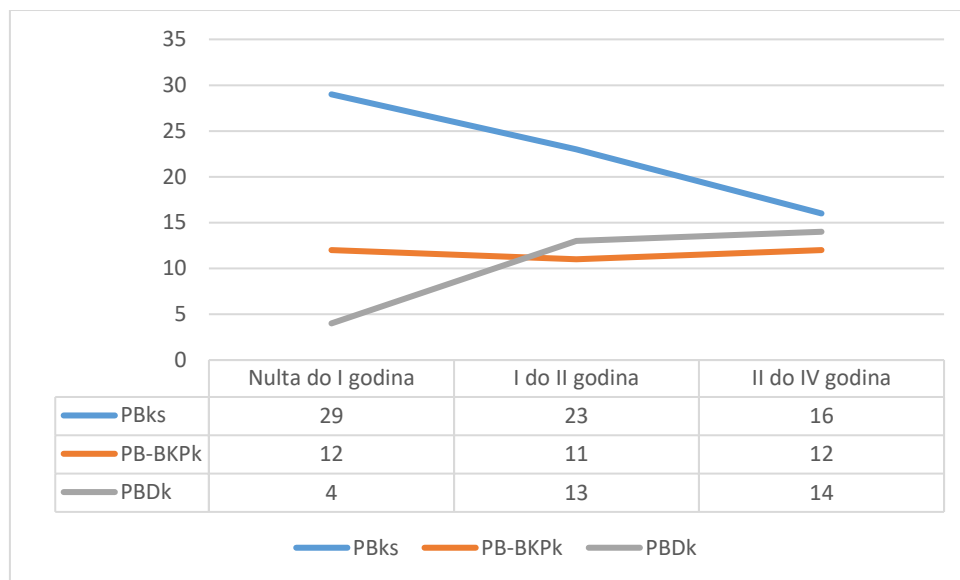
Dijagram 2: Evolucija kognitivnih poremećaja tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja



Skraćenice (po abecednom redu): PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja, PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem.

Broj PBks, PB-BKPk i PBDk na svakoj godini praćenja prikazan je na Grafikonu 13. Primećuje se da tokom godina broj PBks pacijenata opada, dok se broj pacijenata koji razvijaju PBD povećava.

Grafikon 13: Broj kognitivno očuvanih, pacijenata koji su razvili blagi kognitivni poremećaj i demenciju na svakoj godini praćenja

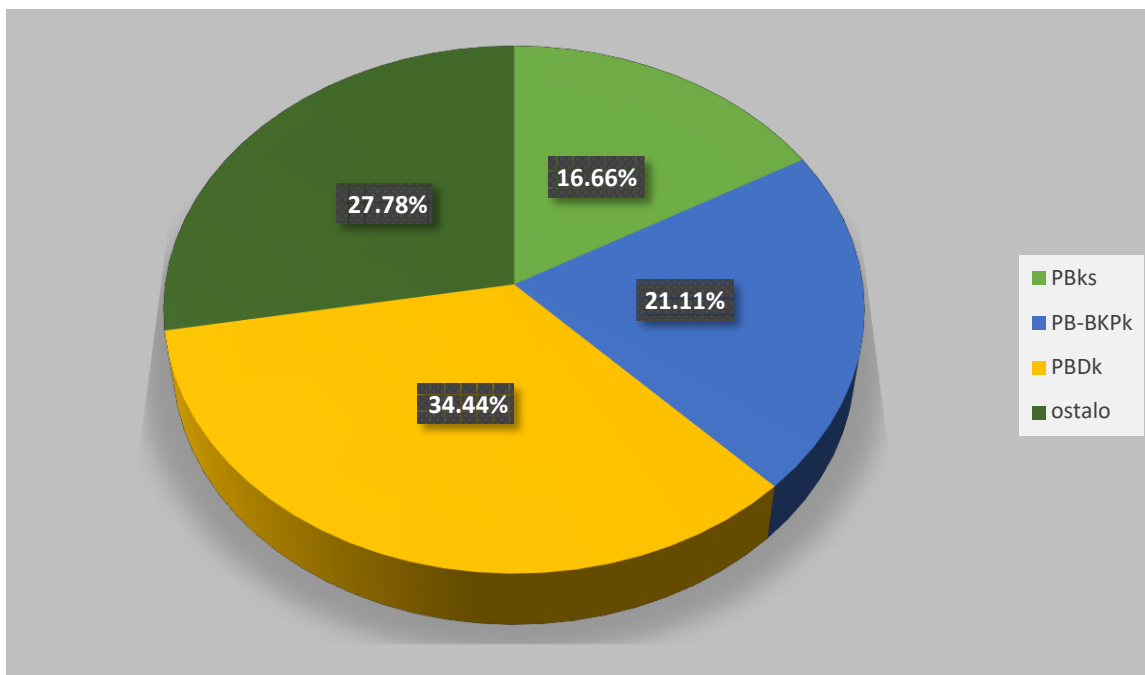


Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani

Od nulte do prve posete 31,18% pacijenata je preslo iz stadijuma PB-KN u stadijum PB-BKP, od prve do druge godine taj procenat je iznostio 26.74%, a od druge do četvrte 25.80%. Od nulte do prve posete 4.30% pacijenata je presli iz stadijuma PB-BKP u stadijum PBD, od prve do druge godine taj procenat je iznostio 15.11%, a od druge do četvrte 22.58%.

Posle četiri godine praćenja kognitivni ishod bio je poznat kod ukupno 90 pacijenata (84.11% učesnika longitudinalne studije). 15 (16.66%) pacijenata ostalo je kognitivno očuvano tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, 19 (21.11%) se konvertovalo iz stadijuma očuvane kognicije u stadijum PB-BKP, dok se 31 pacijent (34.44%) konverovao u demenciju (Grafikon 14).

Grafikon 14: Učestalost pacijenata kod kojih se beleži kognitivno pogoršanje nakon četvorogodišnjeg perioda praćenja



Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKPk, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani

#### 4.2.2 Kliničke karakteristike povezane sa progresijom kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Grupe pacijenata definisane prema kognitivnom ishodu na prvom mestu uporedili smo prema vrednostima demografskih i kliničkih varijabli sa nulte posete.

PBDk bili su značajno stariji i sa manjim edukacionim statusom u odnosu na pacijenate koji su tokom perioda praćenja imali očuvane kognitivne funkcije. Zabeležene su i granično statistički značajne razlike u godinama starosti između PB-BKPk i PDBk (Tabela 16).

PBDk su na nultoj poseti imali duže trajanja PB u odnosu na PBks pacijente. Nađeno je da je progresija ka stadijumu demencije povezana sa većim motornim oštećenjem na nultoj poseti, pre svega na merama aksijalnih motornih simptoma, bradikineze i freezinga. Takođe motorni i ukupni MDS-UPDRS skor, kao i skor na HY skali bili su veći kod PBDk u poređenju sa PBks i PB-BKPk grupama pacijenata (Tabela 16).

Svi PB-BKPk pacijenti su na nultoj poseti bili kognitivno očuvani, dok je kod demencija konvertera na nultoj poseti najčešće bio zastupljen PB-BKPk u multiplim

kognitivnim domenima (28 pacijenata tj 90.32% i to 11 pacijenata tj 35.48% amnestički PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima i 17 pacijenata tj 54.83% ne-amnestički PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima). Jedan PBDk bio je kognitivno neoštećen na nultoj poseti, dok su dva pacijenta imala ispad u jednom kognitivnom domenu (jedan u domenu pažnje, jedan u domenu jezičkih funkcija). Najšeće zahvaćeni kognitivni domeni na nultoj poseti kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu prikazan je na Grafikonu 15.

PBDk pacijenti razlikovali su se prema učinku na neuropsihološkim testovima na nultoj poseti u svim kognitivnim domenima u odnosu na PBks grupu. Iste razlike, sem za domen jezičkih funkcija, važile su i u poređenju PBDk sa PB-BKPk grupom (Tabela 17).

Tabela 16: Demografske, kliničke karakteristike i zapremine volumena bele mase na nultoj poseti kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

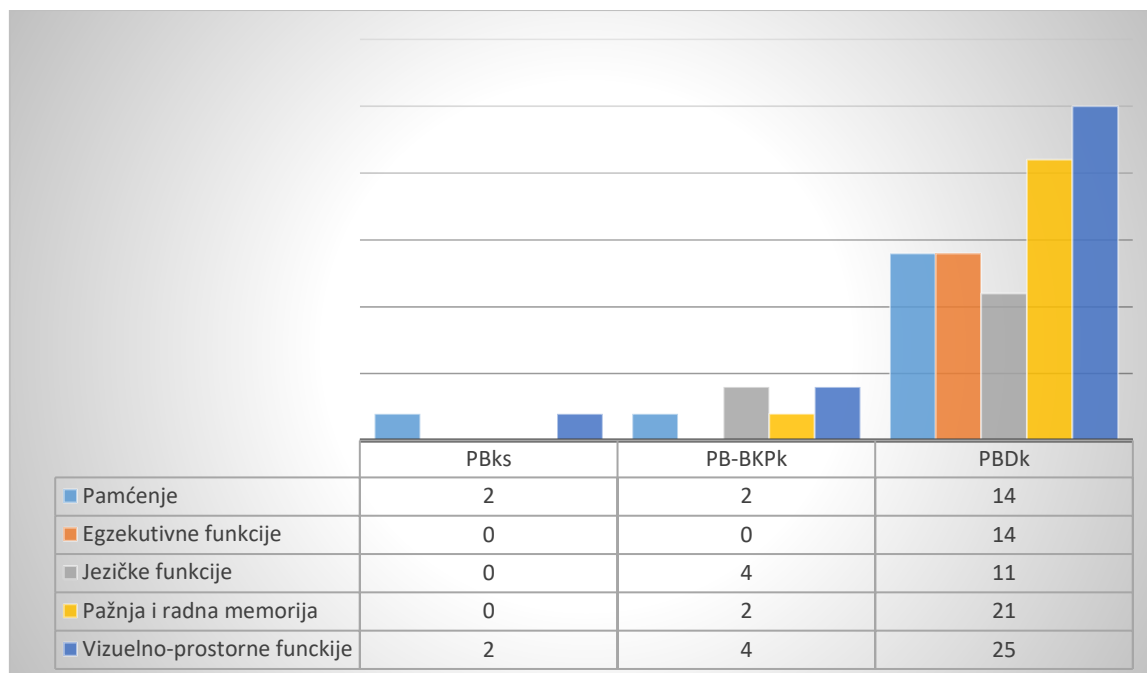
	PBks		PB-BKPk		PBDk		PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB- BKPk vs PBDk*
Godine starosti	60.13	(9.85)	63.63	(6.97)	68.39	(8.04)	0.222	0.002	0.051
Muško/Žensko	11/4		15/4		19/12		0.702	0.421	0.194
Edukacija /god/	13.40	(2.09)	12.47	(2.31)	11.71	(3.21)	0.333	0.055	0.344
Početak bolesti	53.93	(9.20)	55.16	(9.39)	58.10	(9.27)	0.704	1.159	0.282
Trajanje bolesti	6.20	(6.70)	7.74	(5.00)	10.23	(5.22)	0.425	0.024	0.128
LEED	642.33	(423.57)	838.42	(367.70)	805.65	(250.02)	0.092	0.123	0.736
RIG	8.00	(4.07)	9.00	(3.16)	9.84	(2.67)	0.366	0.071	0.369
AXIAL	4.93	(2.73)	4.79	(1.75)	6.90	(2.61)	0.838	0.012	0.004
BRAD	17.07	(8.86)	20.26	(5.50)	24.32	(4.93)	0.140	<0.001	0.028
TREMOR	1.33	(2.32)	3.11	(3.88)	4.35	(5.85)	0.280	0.056	0.366
PIGD	4.47	(2.74)	4.58	(2.54)	6.10	(2.65)	0.903	0.054	0.053
MDS-UPDRS III	33.27	(16.58)	38.79	(10.77)	47.81	(11.17)	0.206	<0.001	0.016
MDS-UPDRS	48.73	(20.44)	53.53	(13.17)	69.13	(15.99)	0.400	<0.001	0.002
Hoehn and Yahr	1.93	(0.79)	2.16	(0.50)	2.68	(0.59)	0.302	<0.001	0.006
Motorni fenotip	0/13/2		4/14/1		6/24/1		0.138	0.101	1.000
HDRS	5.27	(3.12)	5.21	(2.99)	7.26	(4.35)	0.965	0.096	0.065
HARS	5.60	(3.85)	5.26	(4.74)	7.71	(5.50)	0.845	0.181	0.095
SA	12.53	(9.53)	9.37	(8.45)	14.06	(8.00)	0.285	0.569	0.063
FOG	2.73	(3.93)	4.58	(4.28)	6.03	(4.24)	0.207	0.015	0.238
MMSE	28.73	(1.38)	28.47	(1.38)	26.45	(1.54)	0.610	<0.001	<0.001
ACE-R	81.07	(7.34)	78.63	(8.30)	78.42	(6.97)	0.349	0.264	0.923
HBMtot [ml]	0.29	(0.37)	0.60	(0.76)	0.63	(0.69)	0.201	0.132	0.908
HBMfr [ml]	0.14	(0.20)	0.31	(0.29)	0.29	(0.41)	0.181	0.179	0.897

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost. \* p vrednost za svako poređenje

Motorni fenotip - frekvencija različitog motornog fenotipa /TR-dom, PIGD-dom, neodređena, redom/

Skraćenice (po abecednom redu): ACER - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje –revidirana verzija, Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised, AXIAL - aksijalni skor, BRAD - skor za procenu bradikinezije, FOG - upitnik za procenu freezinga u PB, HARS - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, HBMfr – zapremina hiperintenziteta bele mase u frontalnom režnju, HBMtot – ukupna zapremina hiperintenziteta bele mase, HDRS - Hamiltonova skala za procenu depresije, LEED- levodopa ekvivalentna doza, MMSE-Mini Mental State Test, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB- BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su iz stadijuma PB-BKP prešli u stadijum PBD, PIGD - skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda, RIG- skor za procenu rigiditeta, SA - Skala apatije, TREMOR - skor za procenu tremora, MDS-UPDRS III - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, motorni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, motor score, MDS-UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, total score

Grafikon 15: Kognitivni domeni u kojima se beleži oštećenje na nultoj poseti kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



Skraćenice (po abecednom redu): PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju



Tabela 17: Učinak na neuropsihološkim testovima na nultoj poseti kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

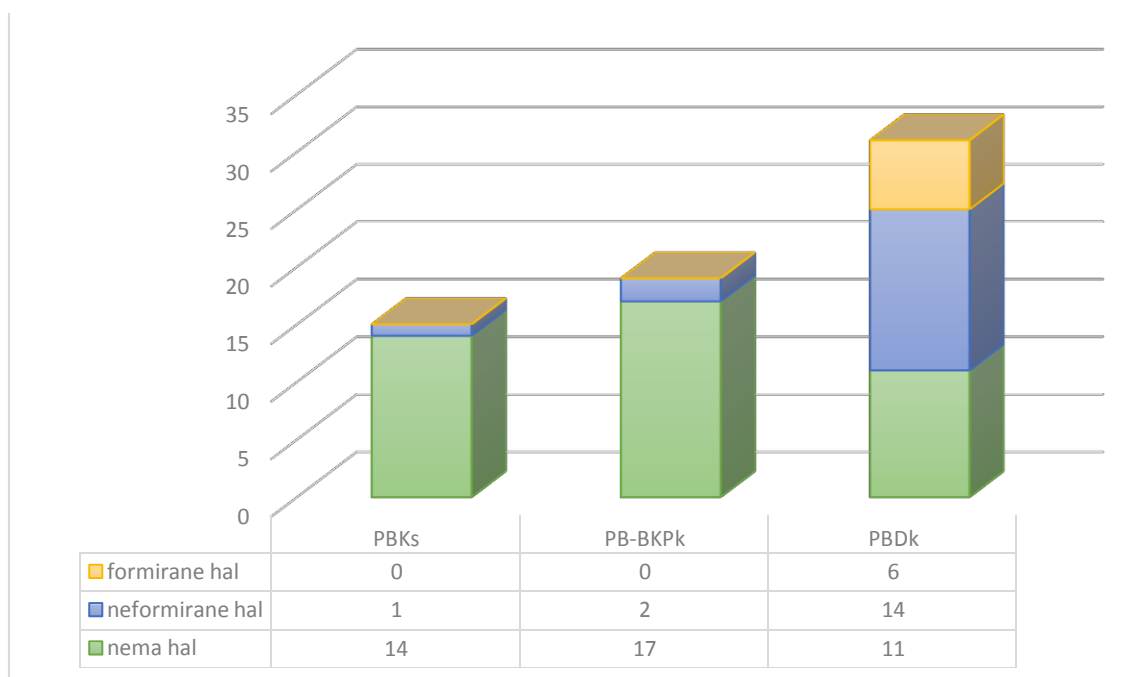
	PBks		PB-BKPk		PBDk				PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
Godine	60.13	± 9.85	63.63	± 6.97	68.39	± 8.04			0.222	0.002	0.051
M/Ž	11/4		15/4		19/12				0.702	0.421	0.194
Edukacija	13.40	± 2.09	12.47	± 2.31	11.71	± 3.21			0.333	0.055	0.344
MMSE	28.73	± 1.38	28.47	± 1.38	26.45	± 1.54			0.610	<0.001	<0.001
ACE-R	81.07	± 7.34	78.63	± 8.30	78.42	± 6.97			0.349	0.264	0.923
RAVLT	7.93	± 2.37	7.63	± 1.60	4.06	± 2.11			0.671	<0.001	<0.001
CFT	19.27	± 4.16	17.58	± 4.75	12.39	± 3.74			0.244	<0.001	<0.001
TMT-A	39.40	± 9.50	38.68	± 11.01	81.03	± 43.74			0.947	<0.001	<0.001
BNT	58.20	± 1.14	56.37	± 4.65	52.93	± 9.73			0.464	0.028	0.108
IED	43.67	± 20.28	45.44	± 22.03	84.81	± 59.15			0.909	0.004	0.004
PRM	82.78	± 9.02	78.70	± 10.49	64.19	± 21.69			0.489	0.001	0.005
Hooper	20.47	± 4.10	20.00	± 5.02	15.52	± 5.47			0.790	0.003	0.003
DOT	5.60	± 1.12	5.16	± 0.95	3.74	± 1.29			0.276	<0.001	<0.001
Stroop III	35.07	± 5.63	31.16	± 8.78	19.23	± 8.13			0.154	<0.001	<0.001
Sat	4.87	± 0.51	4.89	± 0.45	3.80	± 1.42			0.938	0.002	0.001

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost. \*p vrednost za svako poređenje.

Skraćenice (po abecednom redu): ACE-R - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje, revidirana verzija (eng. Addenbrook cognitive examination, revised), BNT - Bostonski test konfrontacionog imenovanja (Boston Naming Task), CFT - Test kategorijalne fluentnosti (Category Fluency Test), Hooper - Huperov test složene vizuelne organizacije, IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), M - muški pol, MMSE - Mini mental State Test, DOT - test nizova brojeva - verbalni test (Digit Ordering Task), PB - Parkinsonova bolest, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su iz stadijuma PB-BKP prešli u stadijum PBD, PRM - test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT), Sat - test crtanja sata (The Clock Drawing test), Stroop III - Stroop-ov test, skor interferencije, TMT-A - test nizova brojeva - vizuelni test (Trail Making Test A), Ž - ženski pol

Pacijenti koji su se konvertovali u demenciju su na nultoj poseti češće imali halucinacije. Takođe, formirane halucinacije bile su prisutne samo u ovoj grupi pacijenata (Grafikon 16). Skor za ocenu intenziteta halucinacija na nultoj poseti bio je veći kod PBDk u odnosu na PBks i PB-BKPk grupe (Tabela 18).

Grafikon 16: Učestalost halucinacija na nultoj poseti kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



Skraćenice (po abecednom redu): hal - halucinacije, PBKs- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su iz stadijuma PB-BKP prešli u stadijum PBD

Ukupno 53 učesnika prospektivne studije popunila su NMS upitnik na nultoj poseti i to 10 PBKs, 17 PB-BKPk i 27 PBDk pacijenata.

PBDk pacijenti imali su veći broj pozitivnih odgovora na NMS upitniku u poređenju sa PBKs i PB-BKPk pacijentima, kao i veće skorove na merama seksualne disfunkcije i poremećaja sna u poređenju sa PB-BKPk grupom (Tabela 18).

Tabela 18: Razlika u učestalosti gastro-intestinalnih simptoma, urinarne i seksualne disfunkcije, ukupnom broju tačnih odgovora na upitniku za procenu nemotornih simptoma i oceni intenziteta halucinacija na nultoj poseti između pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks		PB-BKPk		PBDk		PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
Gastrointestinalni simptomi	1.80	(1.13)	1.59	(1.22)	2.48	(1.64)	0.715	0.207	0.057
Urinarne disfunkcija	1.20	(0.91)	1.12	(0.78)	1.44	(0.69)	0.789	0.394	0.175
Seksualna disfunkcija	0.78	(0.97)	0.59	(0.75)	1.19	(0.74)	0.507	0.180	0.020
Poremećajisna	1.10	(0.99)	0.47	(0.62)	1.34	(1.09)	0.102	0.489	0.005
Odgovori na NMS upitniku	6.00	(6.60)	6.52	(4.40)	11.22	(6.70)	0.804	0.008	0.010
Halucinacije	0.07	(0.25)	0.11	(0.31)	0.84	(0.73)	0.840	<0.001	<0.001

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD. \* p vrednost za svako poređenje

Skraćenice (po abecednom redu): NMS - upitnik za procenu nemotornih simptoma, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Vezano za vaskularne faktore rizika, primećeno je da PBDk imaju značajno niži BMI u odnosu na PBks pacijente. Gojaznost je ređe beležena i kod PBDk i PB-BKPk u poređenju sa PBks grupom. U poređenju sa PBks grupom PBDk pacijenti češće su bolovali od hipertenzije i diabetes melitusa, a ređe pušili (Tabela 19).

Zabeležen je trend koji ukazuje da se kognitivno pogoršanje češće beleži u grupi pacijenata sa VVR (Grafikon 17,  $\chi^2 = 6.67$ , d.f. = 2,  $p=0.053$ ).

Analiza APOE genotipa urađena je kod 46 učesnika prospektivne studije i to kod 8 PBks, 14 PB-BKPk 24 PBDk pacijenata. BDNF i COMT analiza urađene su kod 47 pacijenata, i to 9 PBks, 14 PB-BKPk i 24 PBDk pacijenata. Val66Met BDNF polimorfizam bio je značajno češći u grupi PB-BKPk pacijenata u poređenju sa PBDk grupom (Tabela 20).

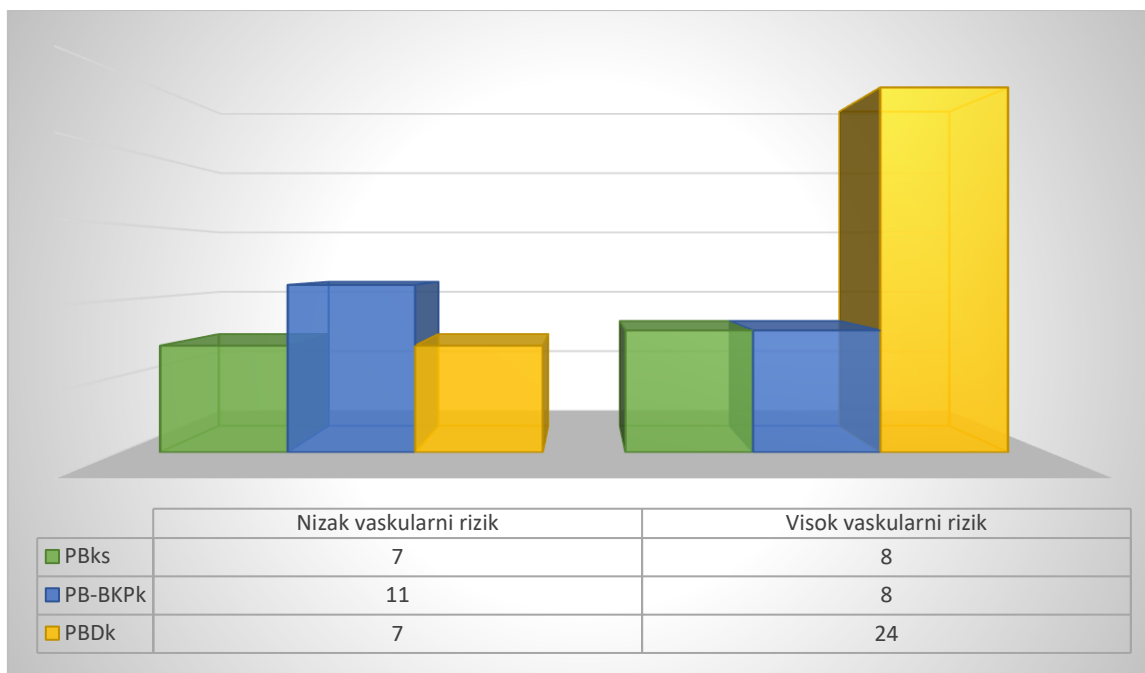
Tabela 19: Učestalost vaskularnih faktora rizika koji se mogu modifikovati na nultoj poseti kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks	PB-BKPk	PBDk	PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
FR skor	20.67 (13.38)	22.84 (14.77)	22.65 (13.43)	0.650	0.651	0.961
Pušenje (da/ne)	6/9	9/10	6/25	0.667	0.135	0.036
Gojaznost (da/ne)	6/9	2/17	2/29	0.044	0.005	0.606
Body-mass index (4.20)	27.86 (4.20)	25.70 (3.43)	25.49 (2.36)	0.053	0.027	0.827
Hipertenzija (da/ne)	4/11	10/9	11/13	0.217	0.046	0.461
Šećerna bolest (da/ne)	3/12	1/18	9/22	0.185	0.513	0.041
Broj faktora rizika ( $< 2 / \geq 2$ )	6/9	11/8	15/16	0.300	0.592	0.514

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i (SD) ili učestalosti. \* p vrednosti za svako poređenje

Skraćenice (po abecednom redu): FR - Framingham General Cardiovascular Disease Risk Score, PB - Parkinsonova bolest, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Grafikon 17: Progresija kognitivnih poremećaja kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti sa niskim i visokim vaskularnim rizikom



Skraćenice (po abecednom redu): PB - Parkinsonova bolest, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su iz stadijuma PB-BKP prešli u stadijum PBD

Tabela 20: Učestalost inkriminišućih polimorfizama APOE (Apoe4), COMT (Val158Met) i BDNF (Val66Met) genotipa u kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks	PB-BKPk	PBDk	PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
APOE						
Apoe4 ne/da, n= 44	1/7	5/9	10/14	0.240	0.207	0.968
BDNF, Val66Met						
ne/da, n= 47	3/6	9/5	5/19	0.147	0.456	0.007
COMT Val158Met						
ne/da, n= 47	3/6	7/7	9/15	0.431	0.825	0.452

Vrednosti su predstavljene kao učestalost. \* p vrednosti za svako poređenje

Skraćenice (po abecednom redu): APOE - apolipo protein e, COMT - katehol-o-metil transferaza, BDNF - neurotrofni faktor mozga (brain-derived neurotrophic factor), PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Tabela 21: Promene motornih skorova od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

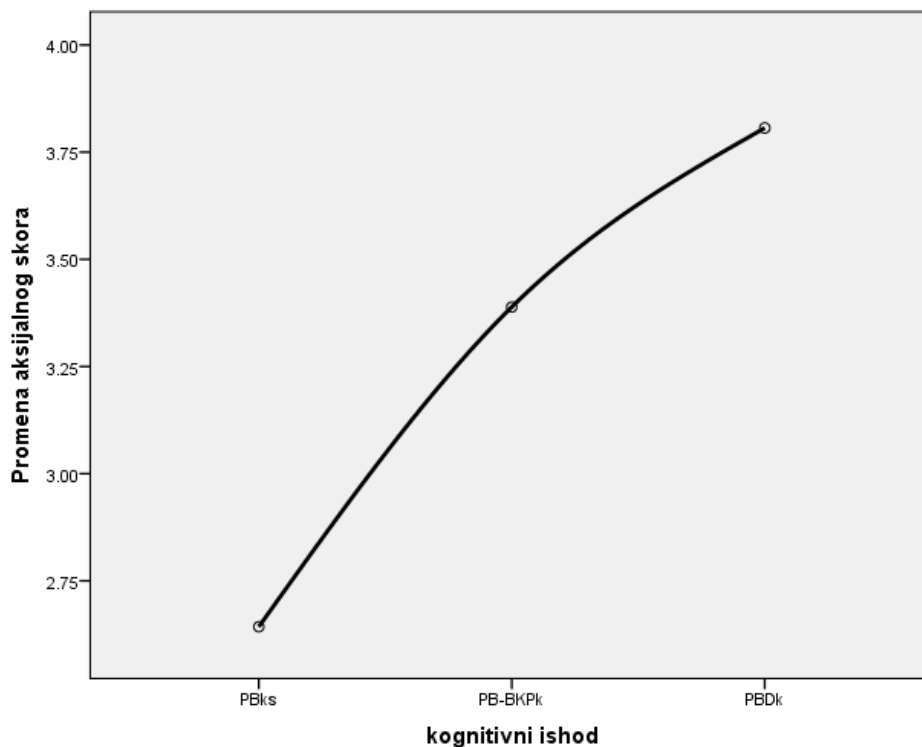
	PBks			PB-BKPk			PBDk			PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
	promena skora		%	promena skora		%	promena skora		%			
RIG	1.33	(3.03)	15.28	1.89	(2.15)	21.00	2.29	(2.29)	23.27	0.509	0.219	0.581
AXIAL	1.78	(2.42)	36.10	3.27	(2.13)	68.26	3.67	(2.84)b	53.18	0.109	0.026	0.602
BRAD	5.14	(5.08)	30.11	6.22	(3.78)	30.70	4.70	(3.84)	19.32	0.486	0.746	0.221
TREMOR	1.64	(2.95)	123.30	0.56	(2.65)	18.00	0.29	(2.70)	6.66	0.033	0.143	0.327
PIGD	2.85	(2.90)	63.75	3.33	(2.61)	72.70	2.03	(6.98)	33.27	0.802	0.631	0.411
FOG	1.46	(3.44)	53.47	2.21	(3.90)	48.25	1.80	(3.61)	29.85	0.559	0.769	0.707
UPDRS III	11.78	(8.99)	35.40	12.83	(6.14)	33.07	11.22	(6.74)	23.46	0.682	0.808	.0450
UPDRS	22.92	(13.90)	47.03	25.72	(9.27)	48.04	26.73	(14.51)	38.66	0.551	0.372	.0796
HY	0.71	(0.72)	36.78	0.72	(0.46)	33.33	1.06	(.62)	39.55	0.971	0.080	0.063

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili procenti. \* p vrednost za svako poređenje

Skraćenice (po abecednom redu): AXIAL - aksijalni skor, BRAD - skor za procenu bradikinezije, FOG - upitnik za procenu freezinga u PB, HY - Hoehn i Yahr skala, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKPk, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PIGD - skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda, RIG- skor za procenu rigiditeta, TREMOR - skor za procenu tremora, MDS-UPDRS III - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, motorni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor score, MDS-UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, total score.

Tokom studije u svim grupama pacijenata postojala je progresija motornih simptoma. Primećeno je da se većina motornih skorova (bradikinezija, tremor, posturalna stabilnost i poremećaji hoda, freezing, MDS-UPDRS motorni skor, MDS-UPDRS ukupni skor) najmanje menjala kod dementnih pacijenata, što je ujedno bila i motorno najoštećenija grupa na nultoj poseti. Nađena je statistički značajna razlika u povećanju aksijalnog skora između PBks i PBDk grupe, kao u povećanju skora za ocenu tremora između PBks i PB-BKPk grupe pacijenata, pri čemu se aksijalni skor povećavao više kod kognitivno oštećenih (Grafikon 18), a tremorski kod kognitivno neoštećenih pacijenata (Tabela 21).

Grafikon 18: Promena aksijalnog skora od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



Skraćenice (po abecednom redu): PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Tabela 22: Promene nemotornih skorova od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks		PB-BKPk		PBDk		PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
	promena skora	%	promena skora	%	promena skora	%			
HDRS	5.21 (4.47)	98.86	6.05 (4.51)	116.12	4.93 (4.68)	67.90	0.609	0.851	0.414
HARS	0.71 (4.17)	12.67	4.22 (5.04)	80.22	2.96 (4.44)	38.39	0.035	0.131	0.358
SA	2.40 (6.51)	19.15	3.83 (6.13)	40.87	4.83 (5.56)	34.35	0.510	0.217	0.575
Halucinacije	0.10 (0.31)	142.8	0.17 (0.39)	154.54	0.35 (0.55)	41.66	0.689	0.149	0.223

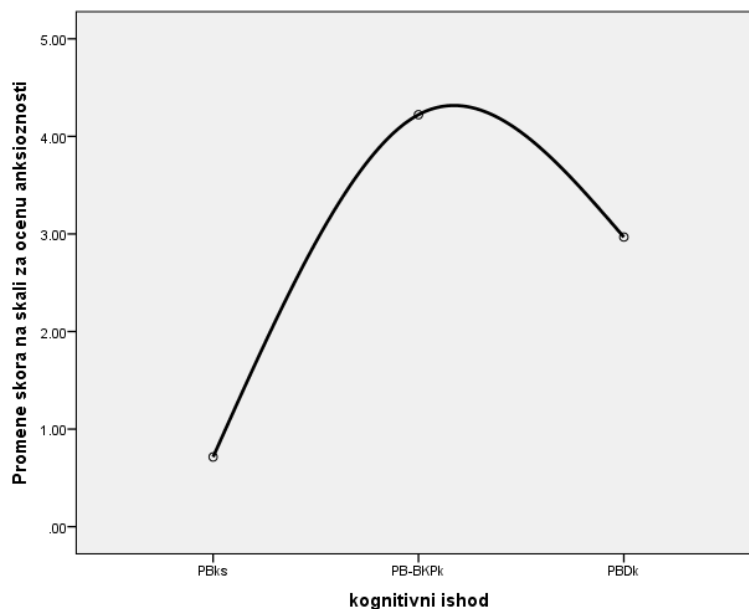
Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili procenti. \* p vrednost za svako poređenje

Skraćenice (po abecednom redu): HARS - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, HDRS - Hamiltonova skala za procenu depresije, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, SA - Skala apatije.

Povećanje skorova na skalama za ocenu depresivnosti, anksioznosti, apatije je bilo procentualno najveće u grupi pacijenata koji su tokom studije razvijali blagi kognitivni poremećaj. Nađena je statistički značajna razlika na HARS skali između pacijenata u PBks i PB-BKPk grupi (Tabela 22, Grafikon 19). Takođe skor za ocenu težine halucinacija povećavao

se više u PBks i PB-BKPk grupi, nego u grupi pacijenata koji su razvili demenciju, obzirom da su oni na baselinu imali najveći skor težine halucinacija, ali razlike nije bila statistički značajna.

Grafikon 19: Promena skora na skali za ocenu anksioznosti od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



Skraćenice (po abecednom redu): PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su iz stadijuma PB-BKP prešli u stadijum PBD

Za razliku od motornih skorova, neuropsihološke mere su se najviše menjale u grupama kognitivno oštećenih pacijenata, naročito PBDk grupi. U grupi pacijenata koji su bili kognitivno očuvani tokom cele studije na izvesnim testovima (ACE-R, RAVLT skor prisećanja, Hooperov test složene vizuelne organizacije, PRM) zabeleženo je i poboljšanje između prve i poslednje posete. Prema promenama neuropsiholoških skorova grupe PBks i PB-BKPk pacijenata značajno su se razlikovale na testovima za procenu funkcije pamćenja, kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija. PBks i PBDk pacijenti razlikovali su u svim kognitivnim domenima, osim jezičkog. PB-BKPk i PBDk grupu odvajale su promene na testovima za procenu pažnje i vizuelno-prostornih funkcija (Tabela 23, Grafikon 20,21,22)



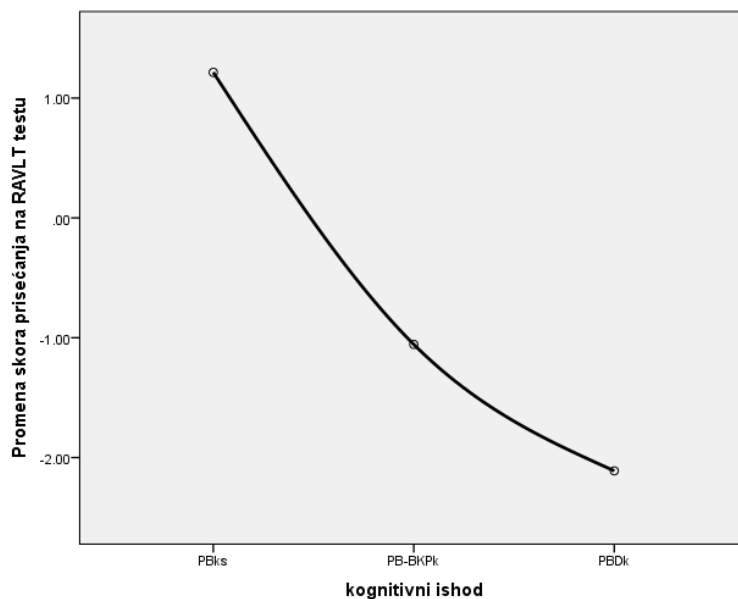
Tabela 23: Promene neuropsiholoških mera od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks			PB-BKPk			PBDk			PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
	promena skora		%	promena skora		%	promena skora		%			
MMSE	-0.21	(1.76)	0.74	1.11	(1.60)	-3.89	4.87	(2.82)	-18.41	0.115	<0.001	<0.001
ACE-R	-12.23	(7.76)	15.08	8.11	(9.99)	-10.31	14.51	(9.37)	-18.50	0.227	<0.001	<0.001
RAVLT	-1.21	(2.51)	15.25	1.05	(2.94)	-13.76	2.11	(2.15)	-51.97	0.014	<0.001	0.171
CFT	0.28	(4.47)	-1.45	3.72	(4.15)	-21.16	4.30	(3.68)	-34.70	0.020	0.004	0.638
TMT-A	-2.57	(8.83)	6.52	-13.11	(23.76)	33.89	-55.72	(41.09)	68.76	0.353	<0.001	<0.001
BNT	0.28	(2.16)	-0.48	0.33	(3.08)	-0.58	-0.62	(12.15)	1.17	0.988	0.746	0.712
IED	0.14	(14.64)	-0.32	-31.88	(44.09)	70.15	-64.38	(94.72)	75.91	0.205	0.007	0.138
PRM	-1.29	(7.30)	1.55	7.52	(21.84)	-9.55	7.75	(26.28)	-12.07	0.263	0.218	0.973
Hooper	-0.85	(4.50)	4.15	4.22	(4.55)	-21.10	5.38	(3.76)	-34.66	0.001	<0.001	0.371
DOT	0.21	(1.18)	-3.75	1.05	(0.99)	-20.34	1.25	(1.43)	-33.42	0.066	0.016	0.616
Stroop III	4.66	(4.63)	-13.28	8.94	(5.16)	-28.69	7.52	(8.79)	-39.10	0.154	0.310	0.530
Sat	-0.18	(0.60)	2.66	0.64	(0.86)	-11.65	1.35	(1.44)	-34.73	0.087	<0.001	0.035

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili procenti. \*p vrednost za svako poređenje.

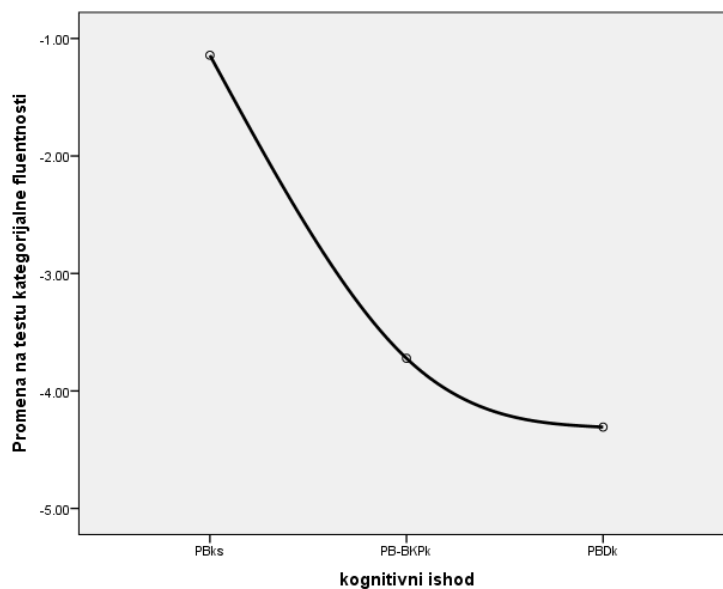
Skraćenice (po abecednom redu): ACE-R - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje, revidirana verzija (eng. Addenbrook cognitive examination, revised), BNT - Bostonski test konfrontacionog imenovanja (Boston Naming Task), CFT - Test kategorijalne fluentnosti (Category Fluency Test), Hooper - Huperov test složene vizuelne organizacije, IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), MMSE - Mini mental State Test, DOT - test nizova brojeva - verbalni test (Digit Ordering Task), PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKPk, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PRM - test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT), Sat - test crtanja sata (The Clock Drawing test), Stroop III - Stroop-ov test, skor interferencije, TMT-A - test nizova brojeva - vizuelni test (Trail Making Test A)

Grafikon 20: Promena skora prisećanja na Rejov-om testu učenja liste reči od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



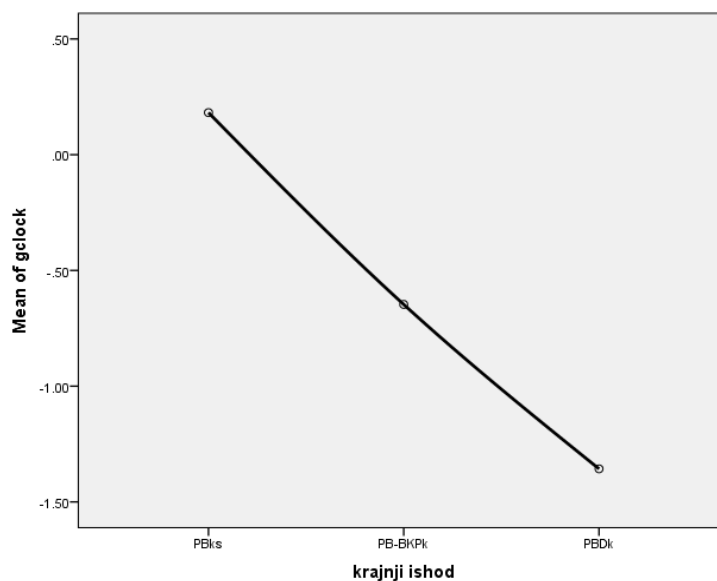
Skraćenice (po abecednom redu): RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task - RAVLT), PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Grafikon 21: Promena skora na testu kategorijalne fluentnosti od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



Skraćenice (po abecednom redu): PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Grafikon 22: Promena skora na testu crtanja sata od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



Skraćenice (po abecednom redu): Mean of clock - srednja vrednost promene skora na testu crtanja sata od prve do poslednje studijske posete, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Među motornim i nemotornim varijablama sa nulte posete, posebno onima na kojima je beležena razlika između pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani i koji razvijaju PB-BKP i PBD tokom perioda praćenja, identifikovali smo kliničke prediktore kognitivnog pogoršanja, koristeći multinominalnu logističku regresionu analizu uz korekciju za godine starosti, godine edukacije i trajanje PB. Rezultati ove analize prikazani su u Tabeli 24.

Među motornim merama, kao statistički značajni prediktori konverzije u demenciju izdvojili su se skor za ocenu bradikineze i freezinga, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali i stadijum bolesti. Među NPS izdvojili su se skorovi na merama depresivnosti i anksionosti. Vezano za neuropsihološke mere najveći rizik za razvoj demencije je zabeležen kod pacijenata sa lošijim učinkom na TMT-A testu. Među nemotornim merama izdvojili se se ukupan broj tačnih odgovora na NMS skali i skor za ocenu težine halucinacija koji je povećavao rizik za razvoj demencije 26 puta. Najveći rizik za razvoj PB-BKP imali su pacijenti u težem HY stadijumu bolesti i sa nižim skorom na testu crtanja sata, kao i sa većim skorom za ocenu težine halucinacija. Ipak ove mere nisu bile statistički značajne, odnosno mere sa nulte posete nisu se pokazale kao dobri prediktori razvoja blagog kognitivnog poremećaja u našoj kohorti PB pacijenata.

Tabela 24: Multinomialna logistička regresiona analiza kontrolisana za godine starosti, godine edukacije i dužinu trajanja bolesti

PB	PBks	PB-BKPk		PBDk	
		OR (95% IP)	p vrednost	OR (95% IP)	p vrednost
AXIAL	Ref	0,917 (0,644-1,307)	0,633	1,362 (0,965-1,921)	0,079
BRAD	Ref	1,094 (0,956-1,253)	0,192	1,260 (1,076-1,475)	0,004
PIGD	Ref	0,985 (0,713-1,361)	0,928	1,286 (0,931-1,777)	0,127
UPDRS III	Ref	1,041 (0,970-1,117)	0,266	1,113 (1,029-1,203)	0,007
UPDRS	Ref	1,018 (0,963-1,076)	0,535	1,089 (1,025-1,156)	0,006
HY	Ref	2,069 (0,488-8,766)	0,324	11,257 (2,132-59,445)	0,004
FOG	Ref	1,150 (0,917-1,442)	0,226	1,305 (1,027-1,657)	0,029
HDRS	Ref	1,027 (0,833- 1,265)	0,805	1,319 (1,054-1,649)	0,015
HAMA	Ref	1,009 (0,847-1,203)	0,917	1,221(1,015-1,469)	0,034
SA	Ref	0,981 (0,895-1,074)	0,975	1,080 (0,985-1,185)	0,102
MMSE	Ref	0,925 (0,548-1,564)	0,772	0,356 (0,178-0,712)	0,003
RAVLT	Ref	1,000 (0,617-1,619)	0,999	0,288 (0,137-0,605)	0,001
CFT	Ref	0,889 (0,747-1,058)	0,184	0,565 (0,416-0,769)	<0,001
TMT A	Ref	0,960 (0,892-1,034)	0,279	1,093 (1,016-1,175)	0,017
BNT	Ref	0,564 (0,307-1,034)	0,064	0,514 (0,279-0,948)	0,033
IED	Ref	0,996 (0,964-1,029)	0,803	1,025 (0,993-1,057)	0,125
PRM	Ref	0,964 (0,896-1,037)	0,328	0,896 (0,827-0,969)	0,006
Hooper	Ref	1,024 (0,871-1,206)	0,771	0,882 (0,750-1,037)	0,129
DOT	Ref	0,708 (0,334-1,501)	0,368	0,177 (0,064-0,489)	0,001
Stroop	Ref	0,943 (0,854-1,042)	0,252	0,767 (0,665-0,885)	<0,001
Clock	Ref	1,547 (0,286-8,361)	0,612	0,342 (0,093-1,253)	0,105
Vask Rizik	Ref	0,727 (0,167-3,171)	0,672	3,094 (0,658-14,544)	0,153
Hal	Ref	1,793 (0,121-26,547)	0,671	26,525 (2,140-328,783)	0,011
NMS	Ref	1,012 (0,888-1,154)	0,860	1,155 (1,008-1,323)	0,023
GIT	Ref	0,904 (0,453-1,808)	0,776	1,689 (0,801-3,562)	0,169
Sex disf	Ref	0,657 (0,195-2,212)	0,498	1,274 (0,369-4,402)	0,702
San	Ref	0,265 (0,081-0,872)	0,209	0,899 (0,334-2,423)	0,834

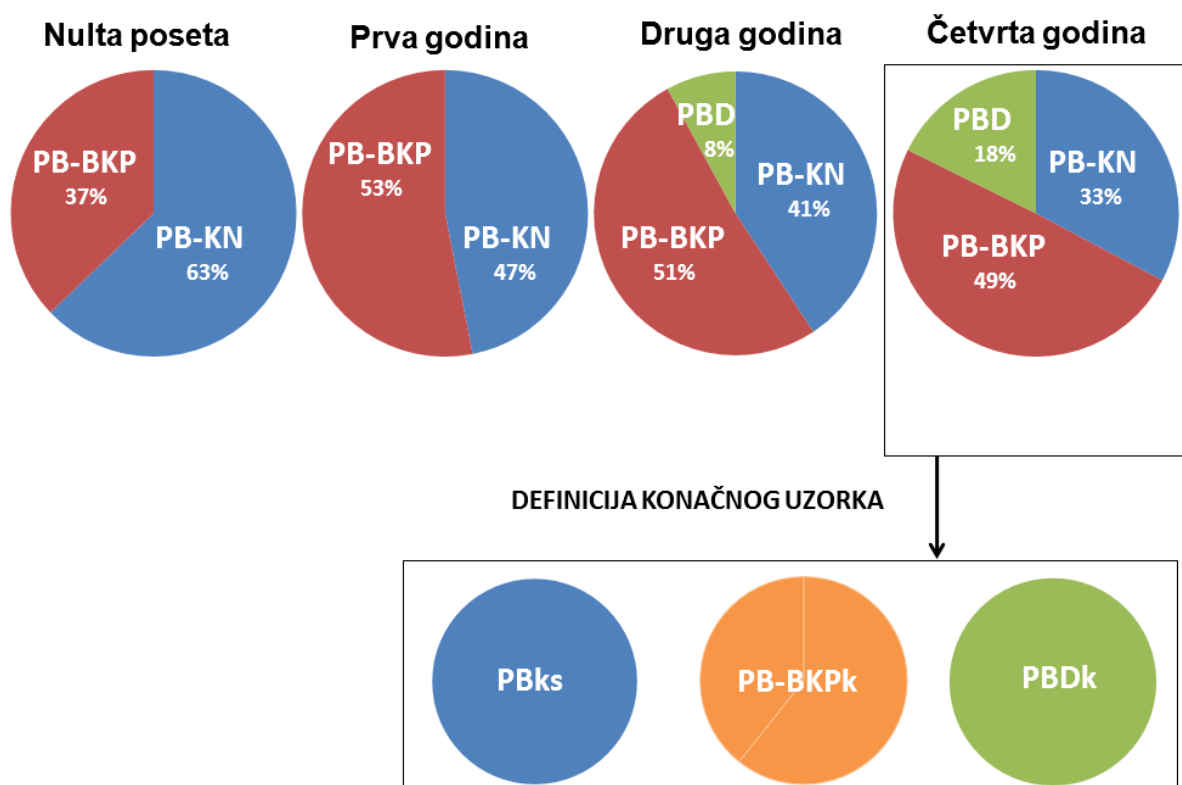
Skraćenice (po abecednom redu): ACER - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje –revidirana verzija, Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised, AXIAL - aksijalni skor, BNT - Bostonski test konfrontacionog imenovanja (Boston Naming Task), BRAD - skor za procenu bradikinezije, CFT - Test kategorijalne fluentnosti (Category Fluency Test), DOT - test nizova brojeva - verbalni test (Digit Ordering Task), GIT - skor za ocenu gastrointestinalnih simptoma NMS upitnika, FOG - upitnik za procenu freezinga u PB, Hal - skor za ocenu težine halucinacija MDS-UPDRS skale, Hooper - Huperov test složene vizuelne organizacije, IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), MMSE-Mini Mental State Test, NMS - Upitnik za procenu nemotornih simptoma PB, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PIGD - skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda, PRM - test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB), RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT), RIG- skor za procenu rigiditeta, SA - Skala apatije, Sat - test crtanja sata (The Clock Drawing test), Sex disf - skor za ocenu seksualne disfunkcije NMS upitnika, San - skor za ocenu poremećaja sna NMS upitnika, Stroop III - Stroop-ov test, skor interferencije, TMT-A - test nizova brojeva - vizuelni test (Trail Making Test A), TREMOR - skor za procenu tremora, UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, total score, UPDRS III - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Društva za poremećaje pokreta, motorni skor, Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, motor score.

#### 4.2.3 Praćenje promena u sivoj masi tokom kognitivne deterioracije u Parkinsonovoj bolesti

U ovom delu studije ispitivan je uzorak od 153 PB pacijenta (91 muškog i 62 ženskog pola) prosečne godine starosti  $61.58 \pm 7.95$  godina, sa srednjim trajanjem bolesti od  $4.94 \pm 4.84$  godine. Uključeni su pacijenti u različitim stadijumuma PB ( 51.90% HY1, 31.20% HY2, 16.20% HY3 i 6% HY4). Na Dijagramu 3 prikazana je evolucija kognitivnih poremećaja u ovoj grupi pacijenata.

U cilju analize promena u sivoj masi tokom kognitivne deterioracije, definisane su tri grupe pacijenata, prema kognitivnom ishodu, PBks, PB-BKPk i PBDk, koje su bile uparene prema godinama starosti i polu (Tabela 25).

Dijagram 3: Evolucija kognitivnih poremećaja u grupi pacijenata na kojoj su ispitivane promene u sivoj masi mozga korišćenjem nekonvencionalnih metoda magnetne rezonance



Skraćenice (po abecednom redu): PB-BKPk - pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - pacijenti koji su tokom perioda praćenja razvili demenciju, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja.

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u Tabeli 25. PB-BKPk i PBDk pacijenti imali su niži stepen edukacije i duže trajanje bolesti u odnosu na druge dve ispitivane grupe.

Tabela 25: Demografske i kliničke karakteristike pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks	PB-BKPk	PBDk	p
N	37	34	20	
Godine starosti	61.6 ± 5.2	62.8 ± 6.4	65.2 ± 6.0	0.120
Pol (Ž/M)	20/17	10/24	10/10	0.290
Početak PB	58.5 ± 6.7	58.1 ± 8.4	55.7 ± 6.7	0.430
Trajanje PB	3.1 ± 3.4	4.6 ± 4.6	9.5 ± 4.6	<0.001
Edukacija	14.1 ± 2.5	12.3 ± 2.2	11.5 ± 2.8	<0.001
HY	1.2 ± 0.5	1.7 ± 0.8	2.8 ± 0.5	<0.001
LEED	347.0 ± 328.2	563.2 ± 421.7	861.8 ± 253.6	<0.001
MDS-UPDRS III	19.4 ± 13.2	27.8 ± 13.4	50.7 ± 9.4	<0.001
ACE-R	94.1 ± 4.0	90.6 ± 5.5	81.5 ± 7.2	<0.001

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost

Skraćenice (po abecednom redu): ACE-R - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje –revidirana verzija, ukupni skor, HY - Hoehn i Yahr stadijum bolesti, LEED - levo-dopa ekvivalentna doza, PB-BKPk - pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - pacijenti koji su tokom perioda praćenja razvili demenciju, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja, MDS-UPDRS III - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, motorni skor

Ispitivane su razlike u debljini kore mozga među opisanim grupama kako na nultoj poseti, tako i tokom vremena.

Rezultati međusobnog poređenja grupa vezano za debljinu kore mozga na nultoj poseti prikazani su u Tabelama 26 i 27 i Slikama 13 i 14.

Tabela 26: Razlike u debljini kore mozga na nultoj poseti između pacijenata koji su tokom perioda praćenja bili kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili blagi kognitivni poremećaj

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Kooridnati			t	p
				x	y	z		
PBks vs PB-BKPk	<i>FRONTALNI REŽANJ - bez promena</i>							
	<i>PARIJETALNI REŽANJ</i>							
	post centralni	L	1615.44	-17.1	-29.1	63.0	4.642	<0.001
	donji parijetalni	D	1583.66	45.0	-70.3	14.9	3.735	<0.001
	post centralni	D	1700.26	27.5	-26.2	63.6	3.715	<0.001
	gornji parijetalni	D	899.15	14.6	-81.5	39.2	3.505	0.034
	<i>TEMPORALNI REŽANJ</i>							
	gornji temporalni	L	925.91	-55.5	-26.7	-0.3	3.770	0.021
	<i>OKCIPITALNI REŽANJ</i>							
	lateralni okcipitalni	L	1534.49	-22.8	-90.9	6.0	3.915	<0.001
cuneus	L	809.04	-16.1	-71.0	19.2	3.391	0.049	

Skraćenice (po abecednom redu): ): D - desno, L - levo, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja

Slika 13: Razlike u debljini kore mozga na nultoj poseti između pacijenata koji su tokom perioda praćenja bili kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili blagi kognitivni poremećaj

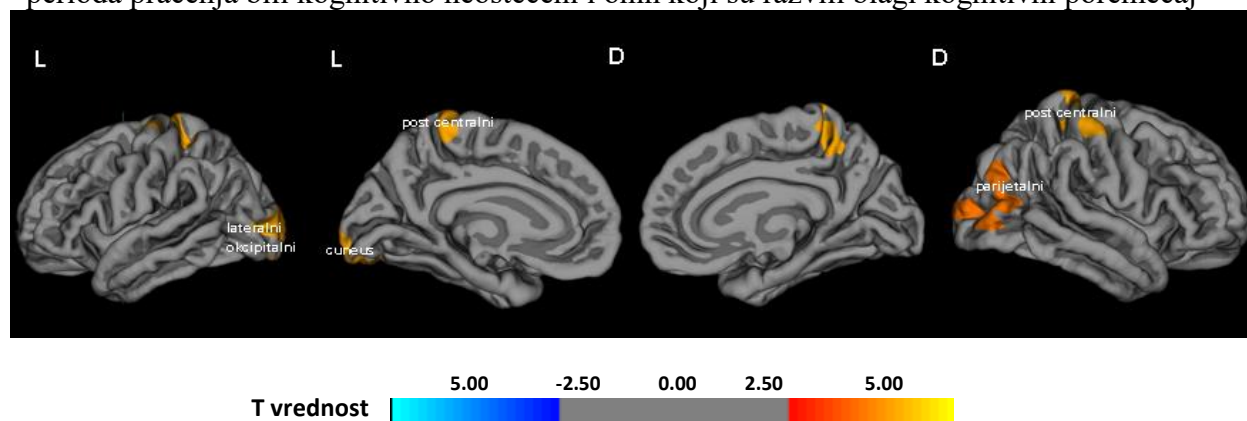
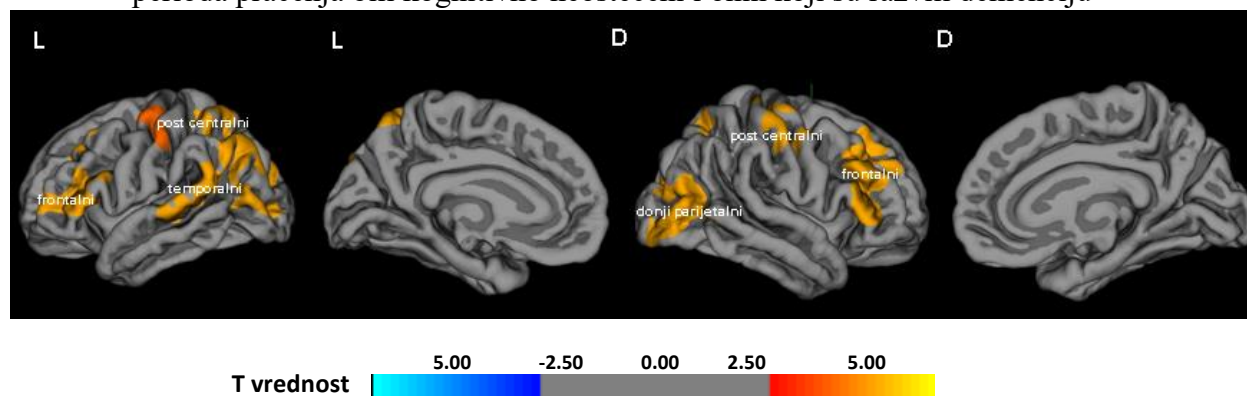


Tabela 27: Razlike u debljini kore mozga na nultoj poseti između pacijenata koji su tokom perioda praćenja bili kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili demenciju

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Kooridnati			t	p
				x	y	z		
PBks vs PBDk	<i>FRONTALNI REŽANJ</i>							
	triangularni girus	L	2755.10	-38.7	32.8	6.2	3.628	<0.001
	<i>PARIJETALNI REŽANJ</i>							
	post centralni	L	2755.10	-49.7	-16.8	43.7	3.783	<0.001
	post centralni	D	4832.59	41.4	-17.1	40.4	4.842	<0.001
	donji parijetalni	D	3496.72	45.5	-67.9	10.5	4.800	<0.001
	<i>TEMPORALNI REŽANJ</i>							
	gornji temporalni	L	7535.50	-55.2	-27.4	0.0	4.484	<0.001
	gornji temporalni	D	922.52	64.2	-33.9	13.9	3.728	0.029
	<i>OKCIPITALNI REŽANJ bez promena</i>							

Skraćenice (po abecednom redu): ): D - desno, L - levo, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja

Slika 14: Razlike u debljini kore mozga na nultoj poseti između pacijenata koji su tokom perioda praćenja bili kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili demenciju



Presečna analiza na nultoj poseti pokazala je da su PB-BPKk i PBDk u poređenju sa PBks pacijentima pokazali značajniju akumulaciju promena u debljini kore mozga, pre svega u parijeto-temporalnim regionima. Nisu nađene razlike u debljini korteksa na nultoj poseti između PB-BKPK i PBDk pacijenata.

Tokom vremena PBks pacijenti nisu pokazali značajno istanjenje korteksa. Napredovanje promena u debljini korteksa kod PB-BKP i PBDk pacijenata prikazani su na Tabelama 28 i 29 i Slikama 15 i 16.



Tabela 28: Napredovanje promena u debljini kore mozga kod pacijenata koji su tokom perioda praćenja razvili blagi kognitivni poremećaj

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Koordinati			t	p
				x	y	z		
PB-BKPk	<i>FRONTALNI REŽANJ bez promena</i>							
	lateralno orbitofrontalno	L	580.69	-17.5	14.7	-21.5	-4.474	0.009
	<i>PARIJETALNI REŽANJ</i>							
	supramarginalno	L	34339.83	-56.3	-47.2	27.6	-7.007	<0.001
	<i>TEMPORALNI REŽANJ bez promena</i>							
<i>OKCIPITALNI REŽANJ bez promena</i>								

Skraćenice (po abecednom redu): ): L - levo, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP

Slika 15: Napredovanje promena u debljini kore mozga kod pacijenata koji su tokom perioda praćenja razvili blagi kognitivni poremećaj

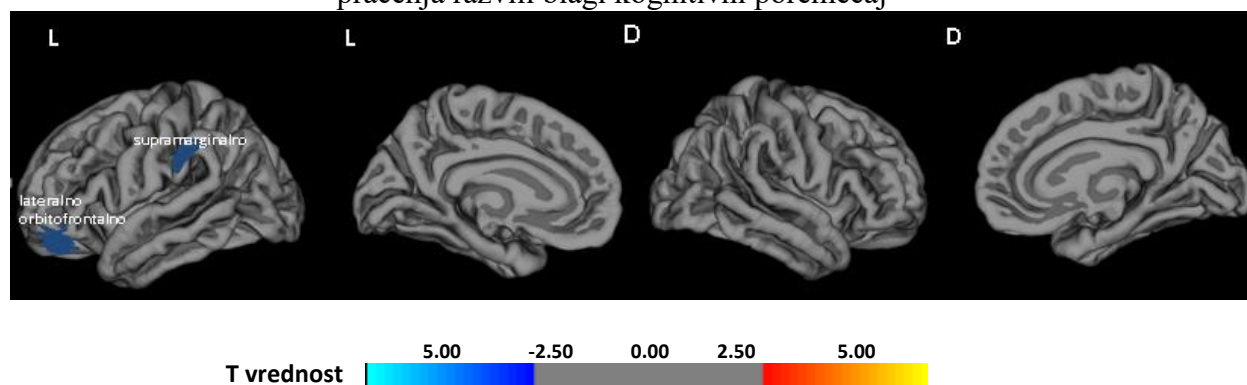
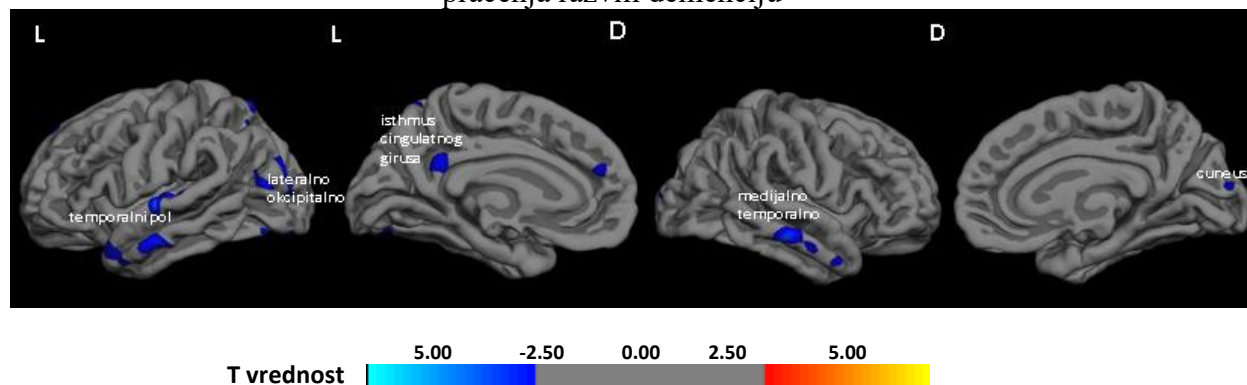


Tabela 29: Napredovanje promena u debljini kore mozga kod pacijenata koji su tokom perioda praćenja razvili demenciju

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Koordinati			t	p
				x	y	z		
PBDK	<i>FORNTALNI REŽANJ bez promena</i>							
	<i>PARIJETALNI REŽANJ bez promena</i>							
	<i>TEMPORALNI REŽANJ</i>							
	medijalni temporalni	D	572.40	63.9	-24.4	-16.5	-3.509	0.030
	isthmus cingulatnog g.	L	599.93	-12.5	-44.7	-1.2	-4.849	0.018
	temporalni pol	L	1347.83	-39.4	14.3	-35.2	-3.706	<0.001
	<i>OKCIPITALNI REŽANJ</i>							
	cuneus	D	858.40	6.7	-90.2	14.1	-2.356	0.001
	lateralni okcipitalni	L	908.6	-34.7	-89.7	-9.8	-3.812	<0.001
	lateralni okcipitalni	L	618.50	-11.7	-93.4	-10.2	-3.067	0.015

Skraćenice (po abecednom redu): ): D - desno, L - levo, PBDK - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju

Slika 16: Napredovanje promena u debljini kore mozga kod pacijenata koji su tokom perioda praćenja razvili demenciju



Pacijenti koji tokom studije razvijaju PB-BKP pokazali su predominantno istanjenje kore mozga u fronto-parijetalnim regionima. Sa druge strane, oni koji razvijaju demenciju, pokazuju pre svega posteriorna kortikalna oštećenja, uz afekciju u medijalnih temporalnih struktura i cingulatnog girusa.

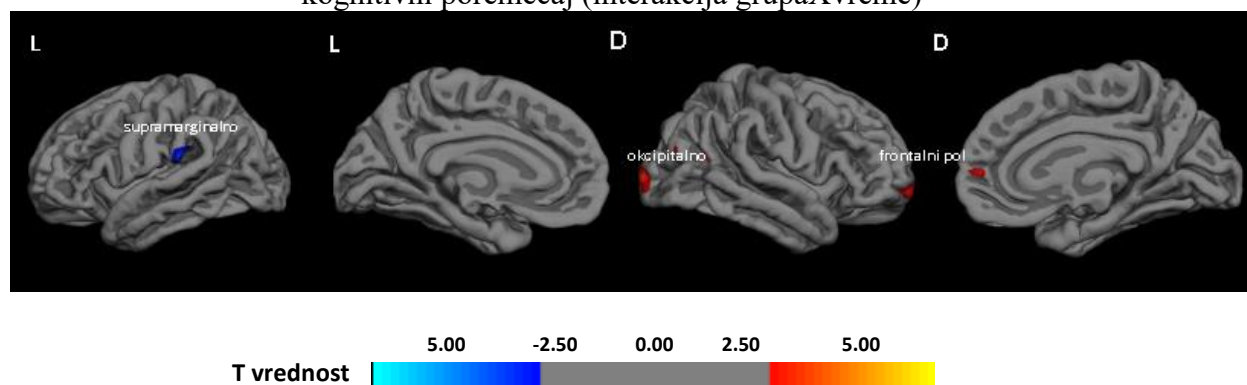
Rezultati međusobnog poređenja grupa pacijenata definisanih prema kognitivnom ishodu a vezano za istanjenje kore mozga tokom vremena (interakcija grupaXvreme) prikazani su u Tabelama 30, 31, 32 i 33 i Slikama 17,18,19 i 20.

Tabela 30: Rezultati međusobnog poređenja promena u debljini kore mozga tokom perioda praćenja između pacijenata koji su ostali kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili blagi kognitivni poremećaj (interakcija grupaXvreme)

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Kooridnati			t	p
				x	y	z		
PBks vs PB-BKPk	<i>FRONTALNI REŽANJ</i>							
	frontalni pol	D	557.75	13.8	62.5	-5.4	3.074	0.035
	<i>PARIJETALNI REŽANJ</i>							
	supramarginalni	L	542.58	-60.1	-30.6	21.7	-3.654	0.041
	donji parijetalni	D	638.20	39.4	-59.8	19.6	2.988	0.016
	<i>TEMPORALNI REŽANJ bez promena</i>							
<i>OKCIPITALNI REŽANJ</i>								
	lateralni okcipitalni	D	542.58	19.7	-100.2	3.2	3.605	0.039

Skraćenice (po abecednom redu): ): D - desno, L - levo, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja.

Slika 17: Rezultati međusobnog poređenja promena u debljini kore mozga tokom perioda praćenja između pacijenata koji su ostali kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili blagi kognitivni poremećaj (interakcija grupaXvreme)



Kada smo poredili istanjenje kore mozga tokom vremena između pacijenata koji su tokom studije razvili PB-BKP i ostali sve vreme kognitivno očuvani, uočeno je da PB-BKPk pokazuju veći stepen oštećenja u okcipitalnim i frontalnim režnjevima, dok PBks pacijenti pokazuju značajnije istanjenje korteksa u supramarginalnom girusu tokom perioda praćenja. Poređenjem PBks i PBDk pacijenata uočeno je da je za demencija konvertere karakteristična afekcija posteriornih, parijetalno-okcipitalnih regiona. PB-BKP konverteri pokazuju značajnije istanjenje korteksa tokom vremena u odnosu na PBDk pacijente u okcipito-temporalnim regionima, dok je za PBDk grupu karakteristično zahvaćanje parijeto-temporalnih regiona.

Tabela 31: Rezultati međusobnog poređenja promena u debljini kore mozga tokom perioda praćenja između pacijenata koji su ostali kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili demenciju (interakcija grupaXvreme)

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Koordinati			t	p
				x	y	z		
PBks vs PBDk	<i>FRONTALNI REŽANJ bez promena</i>							
	<i>PARIJETALNI REŽANJ</i>							
	donji parijetalni	L	1820.20	-40.0	-71.1	17.6	3.721	<0.001
	post centralni	L	546.50	-39.1	-30.6	65.1	2.705	0.038
	<i>TEMPORALNI REŽANJ bez promena</i>							
	<i>OKCIPITALNI REŽANJ</i>							
	peri calcarini	D	535.67	7.5	-66.7	13.2	2.191	0.044

Skraćenice (po abecednom redu): ): D - desno, L - levo, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja

Slika 18: Rezultati međusobnog poređenja promena u debljini kore mozga tokom perioda praćenja između pacijenata koji su ostali kognitivno neoštećeni i onih koji su razvili demenciju (interakcija grupaXvreme)

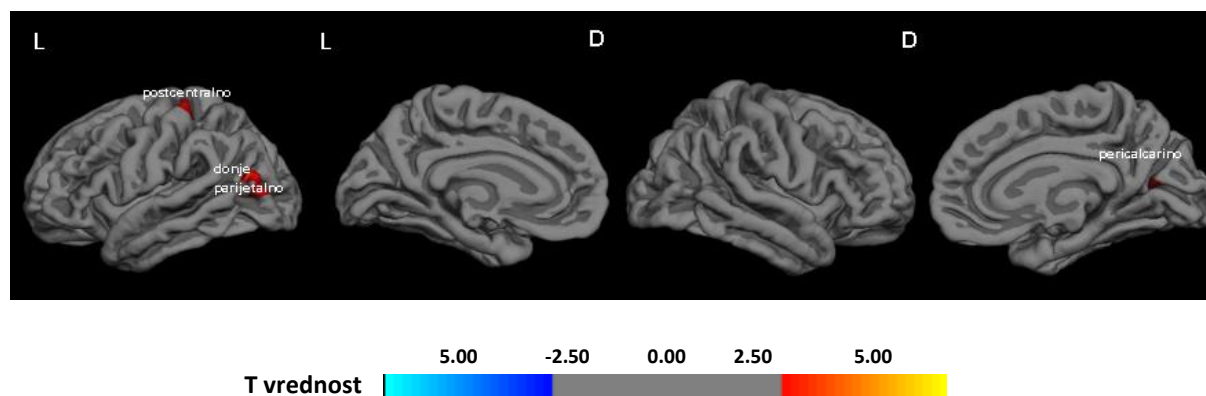
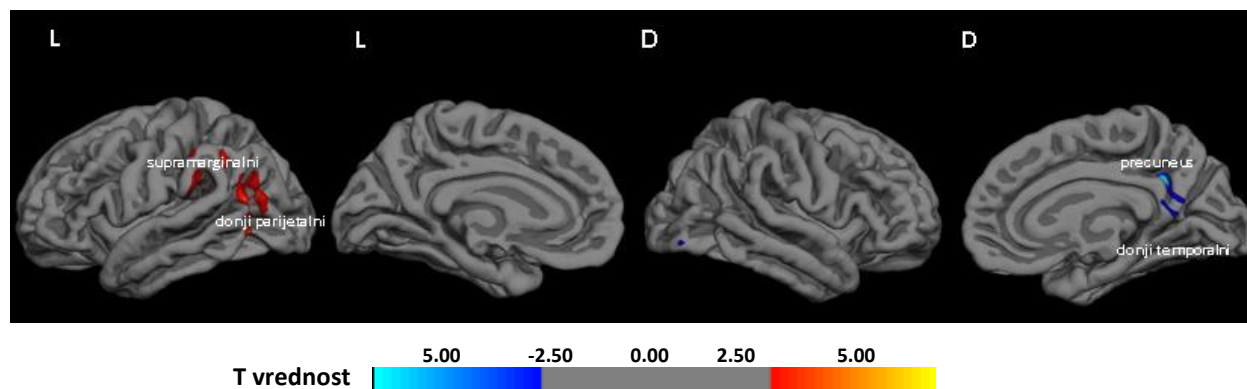


Tabela 32: Rezultati međusobnog poređenja promena u debljini kore mozga tokom perioda praćenja između pacijenata koji su razvili blagi kognitivni poremećaj i onih koji su razvili demenciju (interakcija grupaXvreme)

	Anatomski region	Strana	Veličina klastera	Koordinati			t	p
				x	y	z		
PB-BKPk vs PDBk	<i>FRONTALNI REŽANJ bez promena</i>							
	<i>PARIJERALNI REŽANJ</i>							
	donji parijetalni	L	2608,54	-44,5	-58,4	27,8	4,907	<0,001
	supramarginalni	L	1376,67	-40,4	-38,7	38,1	3,664	<0,001
	precuneus	D	735,67	13,4	-50,8	30,8	-5,626	0,005
	<i>TEMPORALNI REŽANJ</i>							
	donji temporalni	D	578,08	49,9	-55,5	-13,8	-2,175	0,028
	<i>OKCIPITALNI REŽANJ bez promena</i>							

Skraćenice (po abecednom redu): D - desno, L - levo, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PDBk - PBD konverteri, pacijenti koji su iz stadijuma PB-BKP prešli u stadijum PBD

Slika 19: Rezultati međusobnog poređenja promena u debljini kore mozga tokom perioda praćenja između pacijenata koji su razvili blagi kognitivni poremećaj i onih koji su razvili demenciju (interakcija grupaXvreme)



## **5. DISKUSIJA**

U studiji preseka, uz korišćenje najstrožije pragovne vrednosti, blizu polovine naših pacijenata imali su blagi kognitivni poremećaj, dok je trećina bilo dementno. Najčešće je bio zastupljen PB-BKP u mutliplim kognitivnim domenima, uz zahvatanje i domena pamćenja. Starije životno doba povezano je kako sa PB-BKP, tako i PBD, dok su kasnije godine početka, duže trajanje PB i niži stepen edukacije povezani samo sa demencijom. Kod kognitivno oštećenih pacijenata, PB se karakterisala većom motornom onesposobljenošću, sa češćom pojavom halucinacija i izraženijim nemotornim simptomima. Dementni pacijenti imali su i izraženije simptome depresivnosti i apatije u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom. Uočene su i izvesne motorno-kognitivne veze, gde su stepen bradikineze i rigiditeta bili povezani sa egzekutivnom disfunkcijom, a posturalna nestabilnost i poremećaji hoda sa deficitima pažnje, međutim jedino je težina aksijalnih motornih simptoma bila povezana sa neuropsihološkim učinkom u svim ispitanim kognitivnim domenima i ujedno motorna mera koja je razdvajala pacijente sa blagim kognitivnim poremećajem i demencijom. Primećeno je da je i vaskularno opterećenje povezano sa oštećenjima kognicije u PB. Procenjeno je da visok vaskularni rizik postoji kod 67.7% pacijenata naše kohorte i pored veće učestalosti kognitivnih poremećaja u ovoj grupi pacijenata zabeležena i značajnija motorna onesposobljenost, pre svega na merama bradikinezije i aksijalnih simptoma, uključujući i posturalnu nestabilnost, poremećaje hoda i freezing. Hipertenzija se izdvojila kao najznačajni vaskularni komorbiditet u PBD grupi. Pored toga, nađeno je da je u ovoj grupi volumen hiperintenziteta bele mase u celom mozgu značajno veći nego kog kognitivno očuvanih PB pacijenata, i ove promene bele mase bile su povezane sa tzv nedopaminergičkim znacima PB, tj aksijalnim motornim simptomima, posturalnom nestabilnošću, poremećajima hoda, freezingom, kao i deficitima pažnje. Od svih ispitanih genetskih polimorfizama, jedino je Val66Met BDNF polimorfizam bio povezan sa PB-BKP.

Od ukupno 107 pacijenata koji su započeli prospektivnu studiju kod njih 90 je mogao biti određen kognitivni ishod posle četiri godine praćenja i među njima samo petina pacijenata ostala je kognitivno očuvana. Posmatrajući karakteristike PB na samom početku studije (na nultoj poseti) primećeno je da su pacijenti koji su razvili demenciju bili stariji, duže bolovali od PB, uz veći stepen motorne onesposobljenosti, češće halucinacije i nemotorne simptome, a pre svega seksualnu disfunkciju i poremećaje sna. PBDk pacijenti su na nultoj poseti najčešće imali neuropsihološke ispade u multiplim kognitivnim domenima. Kognitivno pogoršanje češće je beleženo kod pacijenata sa visokim vaskularnim rizikom na nultoj poseti, a među

vaskularnim faktorima rizika koji se mogu modifikovati, hipertenzija i diabetes mellitus bili su češći kod demencija konvertera u poređenju sa pacijentima koji su bili i ostali kognitivno očuvani. Val66Met BDNF polimorfizam bio je značajno češći u grupi PB-BKPk pacijenata u poređenju sa PBDk grupom.

Progresija motornih, psihijatrijskih i kognitivnih simptoma Parkinsonove bolesti nije bila ujednačena u grupama pacijenata definisanim prema kognitivnom ishodu. Naime, primećeno je da se je motorna deterioracija izraženija kod pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani ili razvijaju PB-BKP, dok je konverzija u demenciju bila povezana sa izraženijom motornom onesposobljenošću na uključanju u studiju, uz predominantno kognitivno propadanje tokom perioda praćenja. Pogoršanje aksijalnih motornih simptoma tokom vremena u grupi pacijenata koji razvijaju demenciju i tremora u grupi pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani bile su motorne mere koje su odvajale grupe definisane prema kognitivnom ishodu. Vezano za neuropsihijatrijske simptome nađeno je da grupu pacijenata koji razvijaju blagi kognitivni poremećaj tokom studije karakteriše i pogoršanje simptoma anksioznosti. Tokom perioda praćenja PB-BKPk pacijenti pokazali su značajniju deterioraciju u domenu pamćenja, na planu kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija u poređenju sa pacijentima koji su ostali kognitivno neoštećeni. Demencija konverteri pokazali su značajnije pogoršanje u domenu pažnje i vizuelno-prostornih funkcija u poređenju sa PB-BKPk grupom. PBDk pacijenti značajnije su se pogoršavali u svim kognitivnim domenima, osim jezičkog, u poređenju pacijentima koji su tokom perioda praćenja ostali kognitivno očuvani.

Vezano za mere sa nulte posete, kao klinički prediktori konverzije u demenciju, nezavisno od godina starosti, edukacije i dužine trajanja PB, u našoj kohorti izdvojile su se mere za ocenu bradikineze i freezinga, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali, stadijum bolesti, kao i mere depresivnosti i anksioznosti. Među neuropsihološkim merama i ako je lošiji učinak u svim kognitivnim domenima na nultoj poseti imao uticaj na razvoj demencije u toku studije, u najvećem riziku bili su pacijenti sa ispadima u domenu pažnje. Veća učestalost nemotornih simptoma, takođe je uticala na razvoj demencije, dok je prisustvo formiranih vizuelnih halucinacija povećavalo rizik za razvoj demencije 26 puta.

Primećeno je da pacijenti koji tokom studije razvijaju kognitivne poremećaje, već na nultoj poseti pokazuju veći stepen istanjenja korteksa u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom, pre svega u parijeto-temporalnim regionima i to u većoj meri kod pacijenata koji će razviti demenciju. Dok su tokom vremena PB-BKPk pacijenti pokazivali akumulaciju

kortikalnih promena u fronto-parijetalnim regionima, kod PBDK pacijenata oštećenja su se akumulirala u posteriornim kortikalnim regionima uz afekciju i medijalnih temporalnih struktura i cingulatnog girusa. Poređenjem promena u debljini korteksa tokom perioda praćenja među grupama pacijenata definisanih prema kognitivnom ishodu zabeleženo je da kod pacijenata koji prelaze iz stanja očuvane kognicije u stanje PB-BKP postoji difuznije i izraženije oštećenje korteksa u frontalnim, temporalnim i okcipitalnim regionima, dok su kod PBD konvertera ove promene manje izražene, ali zahvataju specifične parijeto-temporalne regione.

Do sada prijavljene učestalosti PB-BKP variraju u značajnoj meri (od 25-53%) uglavnom zbog metodoloških razlika među objavljenim epidemiološkim studijama (Biundo et al, 2016). Učestalost pojave PB-BKP takođe se razlikuje u vremenu pre i posle objave najnovijih dijagnostičkih kriterijuma (Tabela 33). U našoj kohorti više od polovine ispitanika klasifikovani su u grupe sa kognitivnim oštećenjem (na nultoj poseti 46,9% pacijenata ispunilo je kriterijume za PB-BKP i 17,7% za PBD). Moguće objašnjenje za ovo je što se naša kohorta sastojala od pacijenata u svim stadijumima bolesti, sa srednjom dužinom bolovanja od  $8.9 \pm 5.7$  godina. Ipak ovo nam je omogućilo da oformimo kohortu pacijenata koji su detaljno praćeni na Klinici za neurologiju tokom godina, kod kojih je potvrđen i dobar odgovor na levo-dopu i time smanjimo verovatnoću dijagnostičke greške kod postavljanja dijagnoze PB. Takođe, moguće je i da je činjenica da su pacijenti regrutovani u tercijalnom specijalizovanom centru, dovela do grupisanja pacijenata sa težom kliničkom slikom. U prethodno objavljenom radu Stefanove i saradnika (Stefanova et al, 2015), kada je u istom centru, koristeći iste neuropsihološke mere i iste dijagnostičke kriterijume kao u ovoj studiji, ispitivana učestalost PB-BKP kod pacijenata u ranom stadijumu bolesti (HY 1 i 1.5) nađeno je da je PB-BKP prisutan kod 52%, 24%, and 11% pacijenata u zavisnosti od korišćene pragovne vrednosti od -1, -1.5 i -2SD odstupanja od definisanih normi.



Tabela 33: Prijavljene učestalosti blagog kognitivnog poremećaja u Parkinsonovoj bolesti u studijama objavljenim pre i posle definisanja dijagnostičkih kriterijuma od strane Društva za poremećaje pokreta 2012. godine

Studija	Uzorak	PB-BKP kriterijumi	PB-BKP učestalost	Jedan/multipli domeni
PB kohorte pre MDS PB-BKP Task Force kriterijuma				
Janvin et al, 2003	n 103, prevalentni, populacioni	$\geq 2$ SD ispod normativnih vrednosti na $\geq 1$ testu	55%	57.1%/42.8%
Foltnyc et al, 2004 (CamPaIGN)	n 159, incidentni, populacioni	MMSE $\geq 24$ Poremećaj na PRM ili SOC (CANTAB)	36%	58%/42%
Muslimovic et al, 2005	n 115, incidentni, populacioni	$\geq 2$ SD ispod normativnih vrednosti na $\geq 3$ testa	23.5%	nije precizirano
Caviness et al, 2007	n 86, prevalentni, klinički	$\geq 1.5$ SD ispod normativnih vrednosti na $>1$ domena	21%	67%/33%
Aarsland et al, 2009 (ParkWest)	n 196, incidentni, populacioni	$>1.5$ SD ispod normativnih vrednosti na $>1$ domena	18.9%	86.5%/13.5%
Aarsland et al, 2010	n 1346 incidentni i prevalentni, populacioni i klinički, multicentrični	$> -1.5$ SD ispod normativnih vrednosti na $>1$ domena	25.8%	76.1%/23.9%
Sollinger et al, 2010	n 72, prevalentni, retrospektivni, klinički	Petersonovi kriterijumi, nije precizirana pragovna vrednost, deficiti na $\geq 2$ testa/domena	52.8%	60.5%/39.5%
Dalrymple-Alford et al, 2011	n 143, prevalentni, klinički (2 119, nedementni PB)	$\geq 1.5$ SD ispod normativnih vrednosti na 2 testa u $\geq 1$ domena ili $\geq 1.5$ ili $\geq 2$ SD ispod normativnih vrednosti na 1 testu (istraživane su različite kombinacije pragovnih vrednosti i neuropsiholoških mera)	30% ( za $\geq 1.5$ SD ispod normativnih vrednosti na 2 testa u $\geq 1$ domena)	53%/47%
Liepert-Scarfone et al, 2011	n 107, prevalentni, klinički	$\geq 1$ SD, $\geq 1.5$ SD, ili $\geq 2$ SD ispod normativnih vrednosti na 1 testu/domenu ili $\geq 1$ SD, $\geq 1.5$ SD, ili $\geq 2$ SD ispod normativnih vrednosti na 2 testa/domena (istraživane su različite kombinacije pragovnih vrednosti i neuropsiholoških mera)	9.9-92.1% u zavisnosti od korišćenih kriterijuma	25.8-100%/0-74.2% u zavisnosti od korišćenih kriterijuma
Naismith et al., 2011	n 61, prevalentni, klinički	$\geq 1.5$ SD ispod normativnih vrednosti na $\geq 1$ domena	62%	37.7%/24.6%

Villeneuve et al., 2011	n 40, prevalentni, klinički	≥ 1.5 SD ispod standardizovane srednje vrednosti (ili skaliranog skora ≤ 6 ili percentilni okvir ≤ 10) na dva testa u istom domenu	45%	61.1%/38.9%
Goldman et al, 2012	n 350, prevalentni, klinički	≥ 1.5 SD ispod normativnih vrednosti na ≥ 1 domena	36.6%	67%/33%
Wu et al, 2012	n 80, prevalentni, klinički	≥ 1.5 SD ispod normativnih vrednosti na ≥ 1 domena	60%	58.3%/41.7%
PB kohorte posle MDS PB-BKP Task Force kriterijuma (Nivo II sigurnosti)				
Biundo et al, 2013	n 104, prevalentni, klinički	≥ 1.5 SD ispod normativnih vrednosti	33%	nije precizirano
Broeders et al, 2013	n 123, incidentni, klinički	≥ 1.5 SD ispod normativnih vrednosti	35%	35%/65%
Goldman et al, 2013	n 76, prevalentni, klinički	≥ 2 SD (takođe 1-2.5) ispod normativnih vrednosti	62% (za ≥ 2 SD ispod normativnih vrednosti)	8.5%/91.5%
Marras et al, 2013	n 139, prevalentni, klinički, multicentrični	≥ 1.5 SD ispod normativnih vrednosti	33%	7%/93%
Yarnall et al, 2013 (ICICLE)	n 219, incidenti, populacioni	≥ 1.5 SD (takođe 1-2) ispod normativnih vrednosti na ≥ 1 domena	42.5%	nije precizirano
Cholerton et al, 2014	n 142, prevalentni, klinički, multicentrični	≥ 1.5 SD ispod normativnih vrednosti na ≥ 1 testu	67%	5%/95%
Stefanova et al, 2015	n 113, prevalentni, klinički	≥ 1.5 SD (takođe 1 i 2) ispod normativnih vrednosti na ≥ 2 testa po domenu	52%, 24%, i 11% u zavisnosti od pragovne vrednosti - 1, -1.5 i -2SD, redom	multipli domeni kod preko 80%
Stojkovic et al, 2017	n 130, prevalentni, klinički	≥ 2 SD ispod normativnih vrednosti na ≥ 2 testa po domenu	46%	multipli domeni kod preko 90%

Skraćenice (po abecednom redu): MDS - Društvo za poremećaje pokreta, Movement Disorders Society, PB - Parkinsonova bolest

Kao i u drugim studijama koje su koristile najnovije dijagnostičke kriterijume (Litvan et al, 2012, Biundo et al, 2016), najučestaliji tip PB-BKP u našoj kohorti bio je PB-BKP sa ispadima u multiplim kognitivnim domenima, dok su najčešće zahvaćeni domeni bili vizuelno-prostorni, pažnja i radna memorija i domen pamćenja. U ranije pomenutom radu Stefanove i saradnika (Stefanova et al, 2015) takođe je nađeno da je PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima najčešći (83% pacijenata uz korišćenje pragovne vrednosti od -1.5SD). Koristeći dijagnostičke kriterijume Društva za poremećaje pokreta, nekoliko grupa prijavilo je PB-BKP sa ispadima u multiplim kognitivnim domenima (Goldman et al, 2013, Poletti et al, 2012,

Marras et al, 2013, Pfeiffer et al, 2014). Domeni koji se pominju kao najčešće zahvaćeni su pamćenje (Yarnall et al, 2014, Goldman et al, 2012, Aarsland et al, 2010), vizuelno-prostorni domen (Yarnall et al, 2014), egzekutivne funkcije, pažnja i radna memorija (Pfeiffer et al, 2014). U ICICLE-PD kohorti (Lawson et al, 2017) 21% pacijenata je ispunjavao kriterijume za PB-BKP u presečnoj analizi, uz pragovnu vrednost od -2SD. Slično našoj kohorti, najčešći je bio PB-BKP sa zahvatanjem multiplih kognitivnih domena (78% pacijenata), a najčešće zahvaćeni domeni bili su egzekutivne funkcije (59% pacijenata), pamćenje (51% pacijenata) i pažnja (35%). Ranije studije kognitivnih poremećaja u PB, prijavljivale su ispade u frontalnom/egzekutivnom domenu kao dominantne u PB (Foltynie et al, 2014, Caviness et al, 2007), a naročito je često prijavljivan ne-amnestički PB-BKP u jednom i to egzekutivnom domenu (Caviness et al, 2007, Litvan et al, 2011). Prevalenca PBD je procenjena na 15–20% posle pet godina trajanja bolesti (Biundo et al, 2016). U našoj studiji preseka 17,7% pacijenata bilo je dementno.

U poređenju sa pacijentima koji nisu imali poremećaje kognicije, u studiji preseka, PB-BKP pacijenti su bili stariji, dok druge demografske razlike među ovim grupama nisu zabeležene. PBD pacijenti, osim što su bili stariji od kognitivno očuvane grupe, kasnije su oboljevali od PB i imali duže trajanje bolesti kao i niži stepen edukacije. U PB-BKP grupi zabeleženi su veći motorni skorovi uključujući i skorove za procenu bradikineze, aksijalnih motornih simptoma, posturalnosti i poremećaja hoda, kao i skorove za procenu freezing-a. Kod PBD pacijenata sve motorne mere, kao i mere depresivnosti i apatije, bile lošije u poređenju sa PB-KN pacijentima. PB pacijenti sa kognitivnim oštećenjima imali su i veću učestalost halucinacija i veće skorove za ocenu težine istih, kao i veću učestalost nemotornih simptoma, a pre svega poremećaje sna, gastrointestinalne simptome, probleme sa kontrolom sfinktera, gubitak interesovanja i koncentracije, simptome ortostaze, padove i sumanute ideje. Neke od ovih demografskih i kliničkih varijabli, kao što su starost pacijenta, niži nivo obrazovanja, muški pol, veća motorna onesposobljenost ranije su prijavljeni kao korelati poremećaja kognicije u PB (Yarnall et al, 2013). Poslednjih godina posebno su aktuelna ispitivanja nemotornih simptoma povezanih sa poremećajima kognicije u PB. Slično našim rezultatima, pokazana je povezanost vizuelnih halucinacija i demencije u PB (Aarsland et al, 2017), a kao osnov za ovu povezanost navodi se, između ostalog širenje PPLT u posteriorne kortikalne regione. Slično objašnjenje, tj maligno širenje PPLT van SN ponuđeno je i za povezanost drugih nemotornih simptoma (pre svega konstipacije, urinarne inkontinencije, ortostatske

hipotenzije i erektilne disfunkcije) sa poremećajima kognicije u PB, naročito sa PBD (Stubendorff et al, 2012).

U našoj studiji učestalost kognitivnih poremećaja nije se razlikovala između dva osnovna motorna fenotipa bolesti (TR-dom i PIGD-dom). Ipak, uočili smo neke motorne-kognitivne veze. Bradikinezija i rigiditet su bile povezane sa egzekutivnom disfunkcijom, reflektujući dopaminergičku disfunkciju (Kehagia et al, 2013), dok veza PIGD skora sa učinkom na testovima za procenu pažnje ukazuje na moguću zahvaćenost holinergičkog sistema (Kehagia et al, 2013). Aksijalni skor je bio povezan samo sa učinkom na neuropsihološkim testovima u svim kognitivnim domenima. Takođe to je bila jedina motorna mera koja je razdvajala PB-BKP i PBD pacijente. Ovakvi nalazi mogu se tumačiti kao potvrda zahvaćenosti multiplih neurotransmiterskih sistema u PB, gde procesi koji nisu isključivo povezani sa deplecijom dopamina vode ka PBD (Kehagia et al, 2013).

Neurotransmiterska međuigra je očigledno dodatno komplikovana vaskularnim opterećenjem. Visok vaskularni rizik u našoj kohorti bio je povezan ne samo sa poremećajima kognicije, već i sa bradikinezijom, aksijalnim motornim oštećenjem, poremećajima posturalnosti i pojavom freezing-a pri hodu. Analizirajući individualne modifikujuće vaskularne faktore rizika, nađeno je da PBD pacijenti imaju češće komorbiditet sa hipertenzijom u poređenju sa PB-KN pacijentima, da ređe puše i da su manje gojazni. Povezanost nižih kognitivnih skorova sa gubitkom težine u PB je već pokazana (Wills et al, 2017), kao i potencijalni protektivni efekat pušenja (Lee et al, 2018). Dakle, može se pretpostaviti da drugi potencijalno modifikujući vaskularni faktori rizika, osim gojaznosti i pušenja, a kao što je npr hipertenzija, igraju značajnu ulogu u nastanku vaskularnog oštećenja u PB. I ako je uloga potencijalno modifikujućih vaskularnih faktora rizika u patofiziologiji drugih neurodegenerativnih bolesti dobro dokumentovana (Gustavo et al, 2014), u PB potrebna su i dalja istraživanja, obzirom da nisu sve studije dale konfirmatorne rezultate (Sławek et al, 2010). Dve detaljne studije koje su uključile strukturni MRI i/ili funkcionalni dopaminergički imidžing (Malek et al, 2016, Kotagal et al, 2014), prijavile su vezu ne samo kognitivnih, već i motornih simptoma sa vaskularnim opterećenjem u PB. Međutim u ovim studijama kao kognitivne mere korišćene su samo globalne skale, dok naša studija nudi detaljnu neuropsihološku eksploraciju uzorka, uz korišćenje važećih dijagnostičkih kriterijuma (Litvan et al, 2012, Dubois et al, 2007), kao i iscrpnu analizu motorno-kognitivnih veza.

Ukupan volumen HBM u celom mozgu bio je najizraženiji u PBD grupi i takođe povezan sa poremećajima hoda, freezing-om i poremećajima pažnje. Uticaj HBM na simptome PB, verovatno kroz dodatno pogoršanje već oštećenje neuralne konektivnosti je dobro dokumentovan (Vesely et al, 2016). Smatra se da prisustvo promena bele mase u PB, za koje se predpostavlja da su vaskularne etiologije, može dovesti do promene u fenotipskoj prezentaciji bolesti uz smanjenu reaktivnost na levodopu (Vesely et al, 2016). I u našoj grupi pacijenata pokazana je povezanost ovih promena sa, pre svega, nedopaminergičkim znacima PB.

U našoj grupi pacijenata pokušali smo i da ispitamo i povezanost APOE (ApoE4), COMT (Val158Met) i BDNF (Val66Met) polimorfizama sa kognitivnim ispadima u PB. Od svih ispitanih genetskih polimorfizama, jedino je Val66Met BDNF polimorfizam bio povezan sa PB-BKP. Mora se napomenuti da smo u ovom delu ispitivanja imali metodoloških poteškoća, obzirom da genetska analiza nije urađena na celom uzorku pacijenata. Naime, ispitano je 88 pacijenata (67.7% ukupnog uzorka) na prisustvo ApoE4 varijante gena i 91 pacijent (70% ukupnog uzorka) na prisustvo Val66Met BDNF i Val158Met COMT polimorfizma, a iz analize su uglavnom bili isključeni dementni pacijenti. Samim tim, tumačenje značaja dobijenog i nedobijenih rezultata je ograničeno. Smatra se da prisustvo Met alela u BDNF genu može da dovede do oštećenja na planu epozodičnog pamćenja (Egan et al, 2003, Dempster et al, 2005, Echeverria et al, 2005) i radne memorije (Rybakowski et al, 2003, Rybakowski et al, 2006), mada postoje i studije koje su osporile ove nalaze (Hansell et al, 2007). Od tri dostupne studije, dve su prijavile vezu ovog genetskog polimorfizma sa simptomima PB, uključujući i kognitivne poremećaje (Gao et al, 2010, Bialecka et al, 2014), dok je jedna dala negativne rezultate (Svetel et al, 2013).

Od 130 pacijenata koji su analizirani na nultoj poseti, 107 nedementnih kvalifikovalo se za učešće u prospektivnoj studiji. Ovi pacijenti su praćeni sa ponovljenjem mera sa nulte posete (osim genetskih analiza) na prvoj, drugoj i četvrtoj godini, a praćenje je obustavljano u slučaju razvoja PBD, smrti ili povlačenja informisanog pristanka. Kod ukupno 90 pacijenata bili smo u mogućnosti da odredimo kognitivni ishod posle četiri godine praćenja, a posebno su nas interesovale grupe pacijenata koji sve vreme ostaju kognitivno očuvani, koji razvijaju blagi kognitivni poremećaj tokom perioda praćenja i grupa onih kod kojih se razvija PB demencija.

Identifikacija PB pacijenata u riziku za razvoj kognitivnih poremećaja, pre svega PBD, je ključna ne samo za prognozu bolesti već i kod donošenja odluka o načinu lečenja pacijenata i primeni savremenih terapijskih mera, kao što su enteralna primena levo-dope ili duboka moždana stimulacija (Biundo et al, 2016). Do sada objavljene prospektivne studije pružile su dragocene informacije o dinamici i karakteristikama kognitivne deterioracije u PB, međutim one su metodološki neujednačene, obzirom da je jedan broj studija započet pre definisanja najnovijih kriterijuma za dijagnozu PB-BKP, uz različite mere za procenu motornih simptoma PB povezanih sa kognitivnim pogoršanjem, dok su nemotorni simptomi ređe analizirani (Tabela 34).

U našoj kohorti kognitivno pogoršanje smo definisali kao razvoj blagog kognitivnog poremećaja i/ili demencije. Od nulte do prve godine 31,18% pacijenata je prešlo iz stadijuma PB-KN u stadijum PB-BKP i 4.30% pacijenata iz stadijuma PB-BKP u stadijum PBD, od prve do druge godine taj procenat je iznosio 26.74% i 15.11%, redom, a od druge do četvrte 25.80% za konverziju u PB-BKP i 22.58% za konverziju u PBD. Uzimajući u obzir kognitivni ishod na kraju studije, posle završene četvrte godine praćenja, samo 15 (16.66%) pacijenata je ostalo kognitivno očuvano, 19 (21.11%) se konvertovalo iz stadijuma očuvane kognicije u stadijum PB-BKP, dok se 31 pacijent (34.44%) konvertovao u demenciju.

Jedna od studija sa najdužim periodom praćenja je Sidnejska studija (Hely et al, 2008) i ona je potvrdila da je rizik od demencije u PB gotovo univerzalan, obzirom da je posle 20 godina bolovanja 80% PB pacijenata bilo dementno. Na nultoj poseti procenat dementnih pacijenata je bio 24%, a na petoj godini praćenja 31%. Studija Janvina i saradnika (Janvin et al, 2006), koja je takođe započeta pre definisanja Litvanovih kriterijuma za postavljanje dijagnoze PB-BKP (Litvan et al, 2012), pokazala je da 62% pacijenata sa PB-BKP i svega 20% pacijenata koji su bili kognitivno neoštećeni posle četiri godine praćenja progrediraju ka demenciji. CamPaIGN studija (Williams-Gray et al, 2013) je obezbedila podatke o 10-godišnjem praćenju. Posle perioda praćenja od 3 tj 5 godina (Williams-Gray et al, 2009, Williams-Gray et al, 2013) 17% tj 46% pacijenata se konvertovalo u PBD, dok je 57% cele kohorte bilo kognitivno oštećeno. Jedna od studija koja je, slično našoj studiji, ispitala potencijalnu prediktivnu vrednost velikog broja motornih, ali i nemotornih varijabli je studija Ananga i saradnika (Anang et al, 2014) sa periodom praćenja od 4.4 godine. U ovoj kohorti, koja je, takođe, bila slična našoj i prema godinama starosti i dužini trajanja bolesti kod učesnika studije, 34% pacijenata razvilo je demenciju do kraja studije. Anang i saradnici su 2016. godine (Anang et al, 2016) sprovedi istraživanje na 134 pacijenata koji su praćeni u proseku 3.6 godina

kako bi potvrdili nalaze iz 2014. godine. U ovoj kohorti 35 pacijenata (26%) razvilo je demenciju tokom perioda praćenja. Među studijama koje su koristile važeće dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze PB-BKP, jedna od prvih prijavljenih je Švedska kohorta (Domellof et al, 2015) prema kojoj je 27% pacijenata razvilo PBD nakon petogodišnjeg perioda praćenja. Među pacijentima koji su imali dijagnozu PB-BKP na nultoj poseti, 50% je progrediralo do stadijuma demencije u pomenutom vremenskom okviru. Pigott i saradnici (Pigott et al, 2015) pratili su kohortu kognitivno neoštećenih PB pacijenata (n=141) tokom 2 do 6 godina, u proseku 4.4 godine. Koristeći Kaplan-Majer-ovu analizu autori su utvrdili stopu progresije iz stanja očuvane kognicije u PB-BKP od 7.8% na I godini praćenja, 18.5% na II, 28% na III, 36,1 % na IV i 43% na VI godini praćenja. Stopa progresije u demenciju bila je 0.7%, 3.5%, 7.5%, 12.9% i 28%, za I, II, III, IV i VI godinu praćenja redom. Norveška ParkWest studija (Pedersen et al, 2013), koja je pratila kohortu novodijagnostifikovanih PB pacijenata, takođe pokazuje da su pacijenti sa PB-BKP u većem riziku od progresije ka demenciji. U ovoj kohorti 37% pacijenata progrediralo je do stadijuma demencije posle tri godine praćenja, dok je u petogodišnjem periodu praćenja primećeno je da više od 40% pacijenata razvija PB-BKP pet godina od postavljanja dijagnoze PB, kao i da je 40% pacijenata sa PB-BKP progrediralo do stadijuma PBD posle pet godina, sa godišnjom stopom konverzije od 12.1% (Pedersen et al, 2017). Slični rezultati prijavljeni su u Holandskoj studiji (Broeders et al, 2013), koji u trogodišnjem i petogodišnjem periodu praćenja prijavljuju povećanje stope konverzije u PB-BKP, a upravo blagi kognitivni poremećaj identifikuju kao najznačajniji faktor rizika za razvoj demencije. Studija Lawsonove i saradnika (Lawson et al, 2017) prijavila je rezultate iz ICICLE-PD kohorte, sa periodom praćenja od 36ms. Autori su ispitivali pre svega stabilnost blagog kognitivnog poremećaja u Parkinsonovoj bolesti, koristeći različite pragovne vrednosti i nivo sigurnosti za dijagnozu PB-BKP. Uz pragovnu vrednost od -2SD 11% pacijenata koji nisu bili kognitivno oštećeni je razvilo PB-BKP od nultog do 18-tog meseca, i 12% od 18-og do 36-og meseca. 4 i 10% pacijenata, za iste vremenske okvire, redom, razvilo je demenciju. Hoogland i saradnici (Hoogland et al, 2016) prikupili su podatke iz više internacionalnih studija, kako bi utvrdili rizik od razvoja demencije kod pacijenata kod kojih je dijagnoza PB-BKP postavljena na osnovu Litvanovih kriterijuma (Litvan et al, 2012) sa nivoom II sigurnosti. Ukupno 467 PB pacijenata iz 24 studije ispunilo je kriterijume za uključ enje. Srednje godine starosti uključenih pacijenata iznosile su 69 godina, 63% uključenih su bili muškog pola, sa trajanjem PB u proseku 4 godine, i srednjim UPDRS motornim skorom 20. 40% pacijenata ispunilo je kriterijume za PB-BKP, a njih 92% imalo je ispade u multiplim

kognitivnim domenima. Rizik od razvoja demencije u grupi pacijenata sa PB-BKP bio je 3.5 puta veći nego kod kognitivno očuvanih pacijenata.

U našoj kohorti PBDk bili su značajno stariji od PBks i PB-BKPk grupe. Demencija konverteri su na nultoj poseti značajno duže bolovali od PB u odnosu na PBks pacijente i imali su značajnije motorno oštećenje, posebno na merama aksijalnih simptoma, bradikineze i freezinga. Svi PB-BKPk pacijenti su na nultoj poseti bili kognitivno očuvani, dok je kod demencija konvertora na nultoj poseti najčešće bio zastupljen PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima (28 pacijenata tj 90.32%). Vezano za nemotorne simptome PB, PBDk imali su veći broj pozitivnih odgovora na NMS upitniku u poređenju sa PBks i PB-BKPk, kao i veće skorove na merama seksualne disfunkcije i poremećaja sna. U PBDk grupi halucinacije su bile značajno češće i teže.

Kao klinički prediktori konverzije u demenciju, nezavisno od godina starosti, dužine trajanja Parkinsonove bolesti i godina edukacije, u našoj kohorti izdvojile su se mere za ocenu bradikineze (OR 1,260 (1,076-1,475), IP 95%, p=0,004) i freezinga (1,305 (1,027-1,657), IP 95%, P=0,029), motorni (OR 1,113 (1,029-1,203), IP 95%, p=0,007) i ukupni skor (OR 1,089 (1,025-1,156), IP 95%, p=0,006) na MDS-UPDRS skali, teži stadijum bolesti (OR 11,257 (2,132-59,445) IP 95%, p=0,004), kao i mere depresivnosti (OR 1.319 (1.054-1.649), IP 95%, p=0,015) i anksioznosti (OR 1.221(1.015-1.469), IP 95%, p=0,034) u trenutku uključenja u studiju. Analizom neuropsiholoških mera, zaključeno je da lošiji učinak na testovima za procenu pažnje na nultoj poseti nosio je najveći rizik za razvoj demencije (OR 1,093 (1,016-1,175), IP 95%, p=0,07). Veća učestalost nemotornih simptoma takođe je povezana sa razvojem demencije u PB (1,155 (1,008-1,323), IP 95%, p=0,023), dok je prisustvo halucinacija povećavalo rizik razvoj demencije 26 puta (OR 26,525 (2,140-328,783), IP 95%, p=0,011).



Tabela 34: Razvoj blagog kognitivnog poremećaja i demencije u Parkinsonovoj bolesti: podaci iz objavljenih prospektivnih studija

Autori	Broj pacijenata	Period praćenja (godine)	PB-BKP (%)	PB-BKPk (%)	PBDk (%)	Komentar	Preditkori PB-BKPk i PBDk
PB kohorte u kojima je praćenje započeto pre MDS PB-BKP Task Force kriterijuma							
Janvin et al. (2006)	145	4	52.80		40.67	–	neamnestički PB-BKP je bio prediktor demencije
Sydney: Hely et al. (2008)	136	20	–	–	83	–	–
CamPaIGN: Williams-Gray et al. (2013)	142	10	36	62 posle 3 gd	46 (17 posle 5 gd)	–	godine starosti (HR 1.08), snižena kategorijalna fluentnost (HR 3.05) i kopiranje pentagona (HR 2.55)
Anang et al. (2014)	80	4.4	–	–	34	detaljna eksploracija motornih i nemotornih simptoma	godine starosti, muški pol, PB-BKP, pormećaj ponašanja u REM fazi spavanja, halucinacije, HTA, ortostaza, poremećaji hoda, padovi, freezing
Anang et al. (2016)	134	3.6	–	–	26	validacija prediktora definisanih 2014. godine	godine starosti, muški pol, PB-BKP, pormećaj ponašanja u REM fazi spavanja, ortostaza
PB kohorte u kojima je praćenje započeto posle MDS PB-BKP Task Force kriterijuma							
PARKWEST: Pedersen et al. (2013)	182	3	20.3	–	19.2	–	RR 39.2, P<0.001
Amsterdam: Broeders et al. (2013)	123	5	35	50	13.8	–	Pacijenti su razvijali demenciju samo iz stadijuma BKP
Pigott et al. (2015)	141	4.4	0	47.4	28	Kognitivno neoštećeni na nultoj poseti	muški pol (HR 0.457), niži UPDRS motorni skor (HR 1.079), skor na skali za procenu demencije (HR 0.809)

Napoli: Santangelo et al. (2015)	76	4	32.9	38.2	5.4	50% BP- BKP posle 4 godine	–
NYPUM: Domellöf et al. (2015)	147	5	42.6	–	27.6	–	PB-BKP na nultoj poseti nosi 6.5x povećani rizik od razvoja demencije
Hoogland et al. (2016)	467	0.5-9	40		40	obrađeni podaci iz 24 studija	godinse starosti, PB- BKP (Nivo II, -2SD), UPDRS III
PARKWEST: Pedersen et al. (2017)	178	5	20.2	43.3*	17.4	–	nisu ispitivani
ICICLE-PD: Lawson et al. (2017)	212	18/36ms	21	28/28	4/10	ispitivana stabilnost PB-BKP	nisu rađeni
PPMI: Weintraub et al. neobjavljeni podaci	423	3	10	15–21	3–6	–	–

\*ukupni procenat PB-BKP pacijenata na petoj godini praćenja

Skraćenice (po abecednom redu): gd -godine, HTA - hipertenzija, HR - hasard ratio, MDS - Društvo za poremećaje pokreta, Movement Disorders Society, ms - meseci, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem, PB-BKPk - pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - pacijenti koji su razvili demenciju, PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja, RR - risk ratio, UPDRS III - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, motorni skor

U Sidnejskoj studiji (Hely et al, 2008) utvrđeno je i da je razvoj demencije povezan sa kasnijim početkom PB i pacijenti kod kojih je PB počela posle 75-te godine su imali 4.8x veći rizik da razviju demenciju nego pacijenti sa PB ranog početka. Ispadi na testovima fluentnosti bili su povezani sa razvojem demencije u ovoj kohorti i pre svega su zavisili od starosti pacijenta, sa značajno lošijim neuropsihološkim učinkom oko 70-te godine starosti. Takođe, ova studija je potvrdila i da je demencija u PB povezana sa povećanom smrtnošću. Suprotno kasnijim studijama, u kohorti Janvina i saradnika (Janvin et al, 2006), PB-BKP sa ispadima u jednom kognitivnom domenu i veći skorovi na skali za procenu depresivnosti bili su udruženi sa kognitivnim pogoršanjem, dok je suprotno važno za PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima i zahvatanje domena pamćenja. Ograničenje ove studije bilo je relativno mali uzorak uz korišćenje ograničene neuropsihološke baterije koja se uglavnom bazirala na testovima za

procenu globalnog kognitivnog funkcionisanja. CamPaIGN studija (Williams-Gray et al, 2013) je jedna od prvih koja je sugerisala da postoji divergentni obrazac progresije PB-BKP. U toj kohorti godine starosti (preko 72 godine) (OR 4.81, 95% CI 1.14-20.23), smanjena kategorijalna fluentnost (OR 6.89, 95% CI 1.30-36.55), pogrešno precrtavanje pentagona (OR 2.78, 95% CI 1.001-7.73), ne-tremorska forma bolesti (OR 3.93, 95% CI 0.79-19.57) i H1/H1 haplotip MAPT gena (OR 12.14, 95% CI 1.26-117.36) identifikovani su kao prediktori kognitivnog pogoršanja. Starije životno doba udruženo sa tzv posteriornim, nedopaminergičkim, kognitivnim deficitima imali su kombinovani OR od 88 za razvoj demencije pet godina od postavljanja dijagnoze PB. Ova studija sugerise da neće svi pacijenti sa PB-BKP razviti demenciju, već, suprotno rezultatima Janvina i saradnika (Janvin et al, 2006) pre svega oni koji imaju predominantno tzv posterioarne, kortikalne, kognitivne ispade. U ovoj kohorti nađeno je i da je polimorfizam u genu za COMT povezan sa češćim razvojem egzekutivne disfunkcije, dok su MAPT H1/H1 i APOE e4 genetski polimorfizimi povezani sa razvojem PBD (Williams-Gray et al, 2009, Williams-Gray et al, 2013, Winder-Rhodes et al, 2013). Anang i saradnici (Anang et al, 2014) kao značajne kliničke prediktore PBD identifikovali su blagi kognitivni poremećaj na nultoj poseti (OR 22.5,  $p < 0.001$ ), poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja (OR 49.7,  $p = 0.001$ ), hipertenziju (OR 1.37 za 10mmHg iznad normalnih vrednosti,  $p = 0.032$ ), ortostatsku hipotenziju (OR 7.3,  $p = 0.002$ ) i od motornih mera poremećaje hoda (OR 1.12,  $p = 0.023$ ), padove (OR 3.02,  $p = 0.042$ ) i freezing (OR 2.36,  $p = 0.013$ ). 2016-te godine pet od ovih varijabli potvrđeno je kao značajni prediktor razvoja demencije u PB i to godine starosti (OR 5.2 (1.9-14.6),  $p = 0.003$ ), muški pol (OR 4.1 (1.6-10.5),  $p = 0.004$ ), prisustvo poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja (OR 5.4 (1.9-14.9),  $p < 0.011$ ), ortostatska hipotenzija (OR 5.3 (1.5-19.5),  $p = 0.011$ ), prisustvo PB-BKP (OR 9.2 (1.8-46.0),  $p = 0.007$ ). U Švedskoj studiji (Domellof et al, 2015) starije životno doba, prisustvo PB-BKP na nultoj poseti, kao i niži skorovi na testovima za procenu epizodičnog pamćenja, kategorijalne fluentnosti i vizuelno-spacijalnih funkcija bili su povezani sa progresijom ka demenciji. U studiji Pigottove i saradnika (Pigott et al, 2015), kao prediktori kognitivnog pogoršanja u PB, koje je u ovoj studiji definisano kao prelazak iz stanja normalne kognicije u stanje PB-BKP i/ili PBD, definisani su muški pol, veći UPDRS motorni skor i manji skor na skali za procenu demencije. Od neuropsiholoških mera učinak na testovima fonemske i kategorijalne fluentnosti, verbalnom testu pamćenja (skor za ocenu slobodnog prisećanja i rekognicije), kao i skor na BNT testu ukazivali su na dalju kognitivnu deterioraciju tokom perioda praćenja. U studiji Lawsonove i saradnika (Lawson et al, 2017) nisu ispitivani klinički prediktori kognitivnog pogoršanja, obzirom da je glavni cilj studije bio ispitivanje stabilnosti PB-BKP tokom

vremena. Autori su zaključili da je u njihovoj kohorti četvrtina pacijenata zadržala stabilan kognitivni status, dok se trećina pogoršavala, a petina poboljšavala tokom vremena, a da je najveću senzitivnost pokazalo postavljanje dijagnoze PB-BKP sa korišćenjem II nivoa sigurnosti i pragovne vrednosti od -2SD. Ipak, primećeno je da su kognitivno oštećeni pacijenti stariji, sa manje godina edukacije i sa većim motornim UPDRS skorom. U studiji Hooglanda i saradnika (Hoogland et al, 2016) najveći HR zabaležen je kod pacijenata kod kojih je dijagnoza PB-BKP postavljena uz korišćenje pragovne vrednosti od -2SD (HR 11.25,  $p < 0.005$ ), a kao značajni prediktori razvoja PBD izdvojili su se i godine starosti (HR 1.09,  $p < 0.005$ ) i UPDRS motorni skor (HR 1.03,  $p = 0.010$ ).

Prisutvo, pre svega formiranih, vizuelnih halucinacija u našoj kohorti nosilo je najveći rizik za razvoj PBD. I druga istraživanja pokazala su slične rezultate. U studiji Aarslanda i saradnika (Aarsland et al, 2003) vizelne halucinacije su bile povezane sa povećanim rizikom od demencije posle 8 godina praćenja (OR 3.1, 95% CI 1,6-6,2) (Aarsland et al, 2003), dok je druga studija potvrdila ovaj rizik u petogodišnjem periodu, kako kod postojanja formiranih vizuelnih halucinacija (OR 10.2, 90% CI 2.4-44.0), tako i kod postojanja iluzija (OR 8.2, 90% CI 2.4-28.4) na nultoj poseti (Anang et al, 2014). Nađeno je da se pojava kognitivnog oštećenja u PB javlja neposredno pre ili paralelno sa pojavom vizuelnih halucijacija (Aarsland et al, 2017). Pojava vizuelnih halucinacija smatra se i predznakom budućeg kognitivnog oštećenja, dok ako se javljaju na terenu postojeće PBD, ukazuju na njen brži tok (Aarsland et al, 2003). Kao objašnjenje za povezanost vizuelnih halucinacija i poremećaja kognicije u PB, a pre svega demencije, navodi se širenje PPLT u posteriorne kortikalne regione (Aarsland et al, 2017).

Kod naših pacijenata veći skorovi na merama depresivnosti i anksioznosti u trenutku uključenja u studiju pokazale su se kao značajni prediktori razvoja demencije tokom perioda praćenja. U dve prospektivne studije, veći skorovi na skalama koje mere depresivnost (Mayeux et al, 1990) i dijagnoza major depresije (Starkstein et al, 1992) bili su prediktori dalje kognitivne deterioracije. Slični rezultati i kasnije su replicirani, uglavnom u prospektivnim studijama započetim pre Litvanovih PB-BKP kriterijuma (Janvin et al, 2006). Međutim u velikim prospektivnim studijama (Williams-Gray et al, 2007, Hely et al, 2008), kao i onima koje su započete posle definisanja MDS Task Force kriterijuma za postavljanje dijagnoze PB-BKP (Pedersen et al, 2013) neuro-psihijatrijski simptomi nisu identifikovani kao mogući prediktori daljeg kognitivnog propadanja i pojave PBD. Anksioznost nije ranije identifikovana kao prediktor PBD. Patofiziološki mehanizam povezanosti depresije i oštećenja kognicije u PB nije sasvim jasan, ali može uključivati povećanu vulnearabilnost hipokampalnih neurona zbog

odgovora na stres povezanog sa depresijom (Aarsland et al, 2014). Takođe, smatra se da neokortikalne patološke promene i izmene u funkciji multiplih neurotransmiterskih sistema koji su osnov PBD takođe doprinose pojavi NPS (Aarsland et al, 2014).

Vrednost naše studije je i u tome što smo detaljno ispitali i povezanost nemotornih simptoma i progresije kognitivnih poremećaja u PB. Mali broj prospektivnih studija je detaljno obrađivao nemotorne simptome PB u vezi sa kognitivnom deterioracijom. Većina podataka dostupna je iz studija koje su započete pre definicije najnovijih kriterijuma za postavljanje dijagnoze PB-BKP (Litvan et al, 2012) i u tim istraživanjima kao značajni prediktori PBD izdvojili su se poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja (Postuma et al, 2012) i olfaktivna disfunkcija (Baba et al, 2012). Zhu i saradnici (Zhu et al, 2014) pratili su 400 pacijenata tokom 5 godina koristeći SCOPA upitnik kako za procenu kognicije tako i nemotornih simptoma. U ovoj studiji pronađeno je da su pored starijeg životnog doba, dužeg trajanja PB, manjih godina edukacije, većeg HY stadijuma i doze levo-dope, prisustva diskinezija i prekomerena dnevna pospanost, autonomna disfunkcija i halucinacije povezane sa razvojem PBD. Anang i saradnici su sprovedi detaljniju evaluaciju nemotornih simptoma PB u svojoj kohorti (Anang et al 2014) i pokazali značajnu povezanost ne samo poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja, već i ortostatske hipotenzije sa razvojem PBD. Ovi nalazi potvrđeni su i u validacionoj studiji dve godine kasnije (Anang et al, 2016). Povezanost nemotornih simptoma i kognitivnih poremećaja PB se objašnjava malignim širenjem PPLT patologije van SN (Aarsland et al, 2017). Kao dodatno objašnjenje za povezanost ortostatskih fenomena i kognitivnih deficita u PB ponuđen je i potencijalni uticaj hipoksije i hipotenzije na oštećenje neurona i akumulaciju  $\beta$ -amiloidne aptologije (Anang et al, 2014). Poremećaji spavanja čest su nemotorni simptom PB i povezivani su, između ostalog, sa širenjem PPLT u moždano stablo, bazalni prednji mozak, talamus i hipotalamus uz afekciju holinergičkog i neurotransmiterskih sistema dopamina i drugih monoamina, koji su takođe uključeni i u razvoj kognitivnih poremećaja u PB, kao što su pažnja, egzekutivne funkcije, pamćenje (Zhao et al, 2014, Goldman et al, 2013, Braak et al, 2004).

Vežano za vaskularne faktore rizika, kod naših pacijenata, primećeno je da PBDk imaju značajno niži BMI u odnosu na PBks pacijente i gojaznost je, uopšteno, ređe beležena i kod PBDk i PB-BKPk u poređenju sa PBks grupom. U poređenju sa PBks grupom PBDk pacijenti češće su bolovali od hipertenzije i diabetes melitusa, a ređe pušili. Kognitivno pogoršanje bilo je češće u grupi pacijenata sa VVR. Vaskularni faktori rizika retko su ispitivani u prospektivnim kohortama obolelih od PB (Anang et al, 2014). Naši rezultati naglašavaju da bi

ovaj rizik, pre svega izazvan vaskularnim faktorima rizika koji se mogu modifikovati mogao da igra ulogu u kognitivnoj deterioraciji u PB, pre svega za komorbititet sa hipertenzijom i diabetes mellitusom, međutim potrebna su detaljnija ispitivanja, na većem broju ispitanika da bi se ova tvrdnja potvrdila.

Sa primenom novih PB-BKP kriterijuma identifikovan je još jedan klinički izazov, obzirom da je zabeleženo da pacijenti iz stadijuma PB-BKP mogu ponovo preći u stadijum normalne kognicije. U Švedskoj studiji (Domellof et al, 2015) zabeležena je stopa reverzije od 11% među pacijentima koji su imali PB-BKP na nultoj poseti, dok je 10% pacijenata tokom perioda praćenja fluktuiralo između PB-BKP i očuvane kognicije. U ParkWest studiji (Pedersen et al, 2013) 20% pacijenata na prvoj i 9% pacijenata na trećoj godini praćenja prešli su iz stadijuma PB-BKP u stadijum normalne kognicije. I ako je, dakle, utvrđeno da PB-BKP može fluktuirati, kako u smislu pogoršanja, tako i poboljšanja, ipak većina longitudinalnih studija pokazuje da se sa povećanjem dužine praćenja stopa reverzije smanjuje i reverteri uglavnom u daljem toku razvijaju stabilni PB-BKP ili čak i PBD (Goldman et al, 2015). Još uvek nisu identifikovani jasni prediktori pomenute reverzije, ali se smatra da ulogu može imati efekat učenja na neuropsihološkim testovima, dopaminergička terapija, kao i još uvek neidentifikovani neuro-biološki mehanizmi. U našoj kohorti 8 pacijenata (8.6%) je pokazalo kognitivno poboljšanje od nulte do prve godine, 9 (10.46%) od prve do druge godine i 2 pacijenta (3.17%) od druge do četvrte godine. Ovi pacijenti imali su prosečne godine starosti od  $64.00 \pm 8.07$  godina i trajanje bolesti od  $8.00 \pm 8.86$  godina, a PB bolest počela je u proseku sa  $55.14 \pm 9.11$  godina, ali grupa je bila previše mala da bi se uporedila sa drugim grupama definisanim prema kognitivnom ishodu.

Naša studija izdvaja se od do sada objavljenih i prema tome što smo ispitivali progresiju simptoma Parkinsonove bolesti u zavisnosti od kognitivne deterioracije. Motorni skorovi su se tokom trajanja studije uvećavali kod svih naših pacijenata, međutim ova promena nije bila ujednačena u grupama definisanim prema kognitivnom ishodu. Većina motornih skorova (bradikinezija, tremor, posturalna stabilnost i poremećaji hoda, freezing, MDS-UPDRS motorni skor, MDS-UPDRS ukupni skor) najmanje se menjala kod dementnih pacijenata, što je ujedno bila i motorno najoštećenija grupa na nultoj poseti. Nađena je statistički značajna razlika u povećanju aksijalnog skora između PBks i PBDk grupe, kao u povećanju skora za ocenu tremora između PBks i PB-BKPk grupe pacijenata, pri čemu se aksijalni skor povećavao više kod kognitivno oštećenih, a tremorski skor kod kognitivno neoštećenih pacijenata. Povećanje skorova na skalama za ocenu depresivnosti, anksioznosti, apatije je bilo najveće u

grupi pacijenata koji su tokom studije razvijali blagi kognitivni poremećaj, ova promena na skali za procenu simptoma anksioznosti bila je statistički značajna između PBks i PB-BKPk grupe. Za razliku od motornih skorova, neuropsihološke mere su se najviše menjale u grupama kognitivno oštećenih pacijenata, naročito PBDk grupi. U grupi pacijenata koji su bili kognitivno očuvani tokom cele studije na izvesnim testovima (ACE-R, RAVLT skor prisećanja, Hooperov test složene vizuelne organizacije, PRM) zabeleženo je i poboljšanje između prve i poslednje posete. Prema promenama neuropsiholoških skorova grupe PBks i PB-BKPk pacijenata značajno su se razlikovale na testovima za procenu funkcije pamćenja, kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija. PBks i PBDk pacijenti razlikovali su u svim kognitivnim domenima, osim jezičkog. PB-BKPk i PBDk grupu odvajale su promene na testovima za procenu pažnje i vizuelno-prostornih funkcija.

Progresija tj promena motornih i nemotornih varijabli nije do sada specifično ispitivana u kognitivnim grupama obolelih od PB. Naše rezultate, ipak, možemo porediti sa studijama koji su ispitivale progresiju i tok PB, uopšteno. Hawkes i saradnici (Hawkes et al, 2009) opisuju 6 stadijuma PB povezujući ih sa neuropatološkim Brakovim stadijumima (Braak, 2002). Oni navode da su prva dva stadijuma bolesti praktično premotorna dok u trećem dolazi do afekcije SN. U daljem toku tj četvrtom stadijumu mogu se javiti poremećaji kontrole impulsa i drugi pridruženi bihevioralni simptomi, dok poslednje stadijume bolesti karakteriše kortikalna LT patologija kada je kod pacijenata izraženija kognitivna od motorne deterioracije. Autori ne daju specifične odrednice u kojoj od ovih faza najčešće počinju da se javljaju kognitivna oštećenja, mada su kliničke studije pokazale da ona mogu biti prisutna kako u premotornoj (Aarsland et al, 2017) tako i u ranoj motornoj fazi bolesti (Stefanova et al, 2015). Rezultati obrade CamPAIGN kohorte, takođe su nam dale dragocene podatke o progresiji PB. U pitanju je kohorta PB pacijenata iz Velike Britanije i specifična je po tome što je regrutacija obavljena na nivou primarne zdravstvene zaštite. U radu Evansa i saradnika (Evans et al, 2011) pokazano je da ukupni MDS-UPDRS motorni skor napreduje u proseku za 2.24 poena godišnje, ali da subskorovi ove skale, koji mere tzv levodopa rezistentne motorne simptome, a posebno aksijalni skor, napreduju brže od ostalih, posebno u kasnijim fazama bolesti. U ovoj kohorti pacijenata godine starosti, posturalna nestabilnost i poremećaji hoda bili su prediktori napredovanja ka HY stadijumu 3, dok su godine starosti, H1/H1 MAPT haplotip i oštećena kategorijalna fluentnost bili su prediktori pojave demencije. U petogodišnjoj analizi (Williams-Gray et al, 2009) takođe je pokazano da je godišnja promena tj smanjenje MMSE skora bila veća kod pacijenata starosti preko 75 godina u poređenju sa mlađim pacijentima, zatim kod

PIGD-dom forme bolesti u poređenju sa TR-dom formom, kod pacijenata sa UPDRS motornim skorom preko 25 u poređenju sa onima koji imaju manji skor, kao i kod pacijenata koji imaju oštećenja na planu kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija. Dakle ovi rezultati govore u prilog tome da je kognitivno propadanje najizraženije u grupi starijih pacijenata sa većom, pre svega aksijalnom motornom onesposobljenošću i sa tzv posteriornim kortikalnim neuropsihološkim ispadima. Druge studije (Alves et al, 2006) pokazale su da je promena motornog fenotipa tokom trajanja PB u smislu razvoja PIGD-dom forme takođe povezana sa razvojem PBD. Sumirano, rezultati patoloških i kliničkih studija sugerišu da obrazac progresije Parkinsonove bolesti podrazumeva širenje PPLT kroz strukture moždanog stabla i bazalne ganglije kada postoji izraženija progresija motornih simptoma, a kasnije i kroz kortikalne regione kada kliničkom slikom dominiraju nemotorni simptomi, uključujući i najteže kognitivne ispade, uz izraženu aksijalnu motornu onesposobljenost, što je u skladu i sa našim rezultatima. U našoj grupi pacijenata zabeleženo je da konverziju u demenciju prati veća motorna i nemotorna onesposobljenost na uključenju u studiju uz dalje predominantno kognitivno propadanje, i da je povećanje aksijalnog skora najizraženije u grupi konvertera u demenciju. Treba imati u vidu i da dostupni instrumenti merenja motorne onesposobljenosti imaju svoja ograničenja, te je moguće da postoji tzv "plafon" efekat MDS-UPDRS skale, koja je može biti nedovoljno senzitivna da meri motorna oštećenja posle neke granice (Evans et al, 2011).

U presečnoj analizi naši PB-BPKk i PBDk pacijenti u poređenju sa PBks pacijentima pokazali su značajnije istanjenje kore mozga, pre svega u parijeto-temporalnim regionima. Nisu nađene razlike u debljini korteksa na nultoj poseti između PB-BKPk i PBDk pacijenata. Tokom vremena PBks pacijenti nisu pokazali značajno istanjenje korteksa. Pacijenti koji su tokom studije razvijali PB-BKP pokazali su predominantno istanjenje kore mozga u fronto-parijetalnim regionima, dok su oni koji razvijaju demenciju, akumulirali pre svega posteriorna kortikalna oštećenja, uz afekciju i medijalnih temporalnih struktura i cingulatnog girusa. Poređenjem promena u debljini kore mozga između pacijenata koji su tokom studije razvili PB-BKP i ostali sve vreme kognitivno očuvani, uočeno je da PB-BKPk pokazuju veći stepen oštećenja u okcipitalnim i frontalnim režnjevima, dok PBks pacijenti pokazuju značajnije istanjenje korteksa u supramarginalnom girusu tokom perioda praćenja. Poređenjem PBks i PBDk pacijenata uočeno je da je za demencija konvertere karakteristična afekcija posteriornih, parijetalno-okcipitalnih regiona. PB-BKP konverteri pokazuju značajnije istanjenje korteksa



tokom vremena u odnosu na PBDk pacijente u okcipito-temporalnim regionima, dok je za PBDk grupu karakteristično zahvatanje parijeto-temporalnih regiona.

Povezanost istanjenja kore mozga i kognitivnih oštećenja u PB pokazano je primarno u studijama preseka gde je uočeno da postoji značajna atrofija sive mase kod PB-BKP i naročito PBD pacijenata, kako u poređenju sa zdravim kontrolama, tako i u poređenju sa kognitivno neoštećenim PB pacijentima (Delgado-Alvarado et al, 2016). Implicirani regioni bili su parijetalni, okcipitalni, temporalni i frontalni režanj, ali takođe i hipokampus, uz amigdala, caudatus, putamen, talamus i substantiu inominatu (Delgado-Alvarado et al, 2016). Kao što je i očekivano PBD pacijenti imali su značajnije istanjenje korteksa nego PB-BKP pacijenti, pre svega u temporalnim i prefrontalnim areama (Song et al, 2011), uključujući i amigdala (Biundo et al, 2013), prednji cingulatni, entorinalni i orbitofrontalni korteks, parahipokampus, temporalni pol, precuneus i fuziforme i lingualne aree (Pagonabarraga et al, 2013). Velike prospektivne kohortne studije, sa detaljnom kliničkom procenom pacijenata, koje ujedno daju i najvrednije rezultate su retke. U Tabeli 35 prikazani su rezultati longitudinalnih studija koje su ispitivale promene u sivoj masi tokom kognitivne deterioracije u PB i koje su kao i naša studija koristile voxel based morfometriju na MR aparatu od 1,5T.

Tabela 35: Longitudinalne studije atrofije sive moždane mase tokom kognitivne deterioracije u Parkinsonovoj bolesti

Autori	Kliničke karakteristike	ZK	PB		Rezultat
<b>Ramirez et al, 2005</b>	Broj	0	11 PB	8 PBD	PB: desni prednji i posteriorni cingulum, obostrano temporo-okcipitalno, desni hipokampus i nc accumbens i levi hipokampus PBD: desni fuziformni girus, desni parahipokampalni girus i hipokampus, desni temporo-okcipitalni regioni i desni temporalni pol
	Godine starosti		74.45	70.25	
	Trajanje bolesti		12.36gd	13.50gd	
	Dužina praćenja		25ms		
<b>Ibarrexe-Bilbao et al, 2010</b>	Broj	12	14 PB bez hal	12 PB sa hal	pacijenti sa vizuelnim halucinacijama i kognitivnim oštećenjem pokazali su ekstenzivnije oštećenje kore mozga pre svega u posteriornim regionima
	Godine starosti	70.7	71.7	73.3	
	Trajanje bolesti		11.9gd	12.1gd	
	Dužina praćenja		30ms		
<b>Yaroslau-Compta et al, 2013</b>	Broj		16 ne konvertera	11 PBDk	konverteri u demenciju na baseline analizi pokazali su značajnije istanjenje korteksa u frontalnom režnju i cingulatnom girusu tokom vremena kovertenti u demenciju su pokazali značajnije istanjenje korteksa u donjem levom parijetalnom regionu, levom cingulatnom girusu, desnom medijalnom temporalnom regionu i desnom precentralnom regionu
	Godine starosti		67	74	
	Trajanje bolesti		11.5gd	8gd	
	Dužina praćenja		18ms		
<b>Lee et al, 2014</b>	Broj	25	15 PBDk	36 ne konvertera	konverteri u demenciju u poređenju sa PB-BKP pacijentima koji se nisu konvertovali u demenciju pokazali su značajnije istanjenje korteksa u levom prefrontalnom, levom insularnom korteksu
	Godine starosti		73.2	70.6	
	Trajanje bolesti		23.3 ms	25.2 ms	
	Dužina praćenja		2gd		
<b>Alexandru Hanganu et al, 2013</b>	Broj	18	15 PBks	18 PB-BKPk	značajnije istanjenje korteksa u temporalnim, okcipitalnim, parijetalnim regionima i suplementarnom motornom korteksu kod PB-BKPk u poređenju sa PBks i ZK značajnije istanjenje korteksa u okcipitalnim regionima i fuziformnom girusu kod PBks pacijenata u poređenju sa ZK
	Godine starosti		64.01	60.98	
	Trajanje bolesti		13.47ms	14.36ms	
	Dužina praćenja		19.8 ± 2.7 ms		

Skraćenice (po abecednom redu): gd - godine, hal - halucinacije, ms - meseci, PB - Parkinsonova bolest, PB-BKPk - BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP, PBDk - PBD konverteri, pacijenti koji su razvili PBD, PBks- kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, ZK – zdrava kontrola.

Naša studija se metodološki razlikovala od do sada objavljenih longitudinalnih rezultata po tome što je obavljena na većem broju pacijenata (37 PBKs, 34PB-BKPk i 20 PBDk), koji su bili detaljno neuropsihološki i klinički obrađeni i što su u istoj kohorti ispitivane promene u debljini korteksa tokom vremena kako kod pacijenata koji razvijaju PB-BKP tako i PBD kovertera. Vezano za implicirane regione u kojima su beležene promene u debljini kore mozga, slično drugim studijama, u presečnoj analizi registrovali smo da kod kognitivno oštećenih grupa već na nultoj poseti postoji akumulacija promena u debljini korteksa, pri čemu su najdifuznija oštećenja zabeležena u PBD grupi. Tokom perioda praćenja, u našoj grupi pacijenata, kod PB-BKP konvertera promene su, u samoj grupi i u poređenju sa drugim grupama, zahvatale frontalne, parijetalne, temporalne i okcipitalne regione. Ipak konverzija u demenciju, posmatrajući i promene u samoj grupi tokom vremena i u poređenju sa drugim kognitivnim grupama, bila je po pravilu praćena zahvatanjem posteriornih, predominantno parijeto-temporalnih regiona, uz promene i u cingulatnom girusu. Ovakav rezultat u skladu je sa hipotezom da je razvoj demencije u PB povezan pre svega sa postojanjem kortikalne patologije LT i širenjem istih u posteriorne i limbičke regione sive mase mozga (Aarsland et al, 2017). Rezultati patoloških studija takođe pokazuju da razvoju demencije u PB ne doprinosi samo PPLT već da postoji međuigra sa  $\beta$ -amiloidnom patologijom, koja se karakteristično javlja kod starijih pacijenata, sa potencijalno sinergističnim efektom. Obzirom da su naše grupe pacijenata bile uparene prema godinama starosti i polu, naši rezultati odslikavaju pre svega patološke promene koje su specifično povezane sa PB. Naše grupe pacijenata jesu se razlikovale prema dužini trajanja bolesti koja je bila duža u grupama pacijenata sa kognitivnim pogoršanjem, kao i prema stadijumu bolesti. Međutim smatra se da bi korekcija za ove varijable mogla predstavljati pre-korekciju koja bi potencijalno maskirala razlike među grupama. Pored toga, u dosadašnjim istraživanjima zaleženo je da promene u sivoj masi mozga nisu specifične za PB uopšte i u odsustvu kognitivnog oštećenja (Weintraub et al, 2011), a postoje i longitudinalna istraživanja koja pokazuju da dužina trajanja PB pokazuje pozitivnu korelaciju sa merama kognitivne deterioracije i atrofije kore mozga u PB (Williams-Gray et al, 2009, Ibarretxe-Bilbao et al, 2012), kao i primeri drugih studija koje su istraživale promene u sivoj masi u PB na uzorcima sa različitim trajanjem bolesti kod kognitivno očuvanih i oštećenih pacijenata (Segura et al, 2014). Imjući sve navedeno u vidu, može se zaključiti da istanjenje korteksa, koje se može meriti metodama nekonvencionalne magnetne rezonance, potencijalno odslikava kortikalne patološke promene specifično vezane za PB patologiju, te se može razmotriti kao biomarker kognitivnog pogoršanja u PB.

Naša studija ima izvesna ograničenja. Kao što je već napomenuto regrutovanje pacijenata obavljeno je u tercijalnom specijalizovanom centru. Takođe, delimo problem sa drugim studijama koje se bave ispitivanjem kognicije u PB, vezano za odabir neuropsiholoških testova, obzirom da je teško selektovati testove koji bi jasno odvajali kognitivne domene. Genetska analiza nije obavljena kod svih pacijenata. Ipak, smatramo da ova studija nudi detaljnu kliničku i neuropsihološku eksploraciju kognitivnih poremećaja u PB i njihove progresije, uz dodatnu procenu i vaskularnog opterećenja kao i debiljine kore mozga, kao potencijalnog biomarkera kognitivne deterioracije, kao i matrikuloznu analizu mogućih asocijacija. Takođe, naša studija je jedna od prvih koja daje uvid u progresiju motornih i nemotornih simptoma PB tokom kognitivne deterioracije. Dalja naročito longitudinalna ispitivanja potrebna su da se identifikuju pouzdani demografski i klinički prediktori, kao i biomarkeri kognitivne deterioracije u PB.

## **6. ZAKLJUČCI:**

- Kognitivni poremećaji se javljaju kod blizu polovine pacijenata u obliku blagog kognitivnog poremećaja (46.9% u našoj kohorti) i kod trećine u obliku demencije (17.7% pacijenata u našoj kohorti).
- PB-BKP je heterogen klinički entitet koji, suprotno tradicionalnom shvatanju, najčešće karakterišu ispadi u multiplim kognitivnim domenima.
- Godine starosti predstavljaju najvažniju demografsku karakteristiku koja je povezana sa kognitivnim oštećenjima u PB, dok su dok su starost na početku, duže trajanje PB i niži stepen edukacije povezani samo sa demencijom.
- Kod kognitivno oštećenih pacijenata, PB se karakteriše većom motornom onesposobljenošću, i to naročito kod PBD pacijenata, sa češćom pojavom halucinacija i izraženijim nemotornim simptomima, kao što su poremećaji sna, gastrointestinalni simptomi, urgencija mokrenja, gubitak interesovanja, ortostatska hipotenzija, padovi i sumanute ideje.
- Demencija u PB povezana je sa izraženijim neuropsihijatrijskim simptomima, pre svega depresijom i apatijom.
- Težina aksijalnih motornih simptoma je jedina motorna mera koja je povezana sa funkcionisanjem u svim ispitanim kognitivnim domenima i koja se razlikuje između pacijenata koji imaju blagi kognitivni poremećaj i demenciju.
- Vaskularno opterećenje povezano je sa postojanjem kognitivnih poremećaja u PB, kako na planu vaskularnih faktora rizika koji se mogu modifikovati tako i na planu razvoja promena u beloj masi mozga.
- Visok vaskularni rizik postojao je kod 67.7% naših pacijenata i bio je povezan kako sa većom učestalošću kognitivnih poremećaja, tako i značajnijom motornom onesposobljenošću, pre svega na merama bradikinezije i aksijalnih simptoma, uključujući i posturalnu nestabilnost, poremećaje hoda i freezing.
- Hipertenzija se izdvojila kao najznačajni vaskularni komorbiditet u PBD grupi.
- Volumen hiperintenziteta bele mase u celom mozgu značajno je veći kod dementnih pacijenata u poređenju sa onima koji su kognitivno neoštećeni i ove promene povezane su sa aksijalnim motornim simptomima, posturalnom nestabilnošću, poremećajima hoda, freezingom, kao i deficitima pažnje.

- Tokom vremena kod značajnog broja PB pacijenata beleži se progresija kognitivnih poremećaja (od ukupno 90 pacijenata kod kojih je mogao biti određen kognitivni ishod posle četiri godine praćenja samo petina pacijenta ostala je kognitivno očuvana).
- Pacijenti koji su tokom perioda praćenja razvili demenciju na početku studije su bili stariji, duže bolovali od PB, uz veći stepen motorne onesposobljenosti, češće halucinacije i nemotorne simptome, a pre svega seksualnu disfunkciju i poremećaje sna.
- Kognitivno pogoršanje češće je beleženo kod pacijenata sa visokim vaskularnim rizikom na nultoj poseti, a među vaskularnim faktorima rizika koji se mogu modifikovati, hipertenzija i diabetes mellitus bili su češći kod demencija konvertera u poređenju sa pacijentima koji su bili i ostali kognitivno očuvani.
- Progresija motornih simptoma bila je izraženija kod pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani ili razvijaju PB-BKP, dok su se demencija konverteri karakterisali većom motornom onesposobljenošću na uključenju u studiju, sa predominantno kognitivnim propadanjem tokom vremena.
- Pogoršanje aksijalnih simptoma tokom vremena povezano je sa razvojem demencije.
- Razvoj blagog kognitivnog poremećaja u PB prati i pogoršanje simptoma anksioznosti.
- Razvoj blagog kognitivnog poremećaja u PB povezan je sa pogoršanjem na planu pamćenja, kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija, dok razvoj demencije prati pogoršanje u svim ispitanim kognitivnim domenima osim jezičkog.
- Demencija konverteri u poređenju sa PB-BKP konverterima pokazuju značajnije pogoršanje u domenu pažnje i vizuelno-prostornih funkcija.
- Kao motorni prediktori konverzije u demenciju sa nulte posete, nezavisno od godina starosti, dužine trajanja PB i godina edukacije, u našoj kohorti izdvojile su se mere za ocenu bradikineze i freezinga, motorni i ukupni skor na UPDRS skali, kao i teži stadijum bolesti.
- Veći skorovi na merama depresivnosti i anksioznosti u trenutku uključenja u studiju pokazale su se kao značajni prediktori razvoja demencije tokom perioda praćenja.
- Lošiji učinak na testovima za procenu pažnje na nultoj poseti nosi najveći rizik za razvoj demencije.
- Veća učestalost nemotornih simptoma povezana je sa razvojem demencije u PB.

- Prisutstvo halucinacija na nultoj poseti povećava rizik za razvoj demencije 26 puta.
- Pacijenti koji tokom studije razvijaju kognitivne poremećaje, već na nultoj poseti pokazuju veći stepen istanjenja korteksa u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom, pre svega u parijeto-temporalnim regionima i to u većoj meri kod pacijenata koji će razviti demenciju.
- Tokom vremena, pacijenti koji razvijaju blagi kognitivni poremećaj pokazuju najizraženiju akumulaciju kortikalnih promena u fronto-parijetalnim regionima, dok se kod demencija konvertera oštećenja akumuliraju u posteriornim kortikalnim regionima uz afekciju i medijalnih temporalnih struktura i cingulatnog girusa.
- Merenje promena u debljini kore mozga može se razmotriti kao koristan biomarker kognitivne deterioracije u PB.

## **7. LITERATURA**

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56(6):730-6.
- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-18.
- Aarsland D, Brønneck K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:36-42.
- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121-6.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062-9.
- Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13(4):217-231.
- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):18-22.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:708-12.
- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773-776.
- Aarsland D, Taylor JP, Weintraub D. Psychiatric issues in cognitive impairment. *Mov Disord* 2014;29(5):651-62.
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(10):1255-63.
- Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, Shill HA, Connor DJ, Sue L et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010;120:829-830.
- Alobaidi H, Pall H. The role of dopamine replacement on the behavioural phenotype of Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2013;26:225-235.
- Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(8):1123-30.



- Anang J, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF and Postuma R. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *Journal of Parkinson's Disease*. DOI 10.3233/JPD-160925
- Anang, J. B. et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2014;83:1253-1260.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002;59:102-112.
- Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012;135:161-169.
- Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G et al. Clinical validation of Movement Disorder Society:recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2012;27:248-253.
- Beato R, Levy R, Pillon B, Vidal C, du Montcel ST, Deweer B, et al. Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2A):147-51.
- Bellucci A, Mercuri NB, Venneri A, Faustini G, Longhena F, Pizzi M et al. Review: Parkinson's disease: from synaptic loss to connectome dysfunction. *Neuropathol* 2016;42:77-94.
- Bertrand E, Lewandowska E, Stepien T, Szpak GM, Pasennik E, Modzelewska J. Amyloid angiopathy in idiopathic Parkinson's disease. Immunohistochemical and ultrastructural study. *Folia Neuropathol* 2008;46:255-270.
- Biundo R, Calabrese M, Weis L, Facchini S, Ricchieri G, Gallo P et al. Anatomical correlates of cognitive functions in early Parkinson's disease patients. *PLoS ONE* 2013;8:e64222.
- Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease the complex picture. *NPJ Parkinsons Dis* 2016;2:1-7.
- Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, Ferman TJ, Galasko DR, Galvin JE et al. Arguing against the proposed definition changes of PD *Mov Disord*. 2016;31(11):1619-1622.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60:1745-1748.
- Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MR, Gilman S et al. Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1609-1617.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
- Broeders, M. et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2013;81:346-352.
- Buchman AS, Nag S, Shulman JM, Lim AS, VanderHorst VG, Leurgans SE et al. Locus coeruleus neuron density and parkinsonism in older adults without Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1625-1631.

- Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J et al. Extrapyrarnidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional comparative study. *Mov Disord*. 2003;18:884-89.
- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2005;20:1571-1576.
- Camicioli R, Sabino J, Gee M, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Mov Disord* 2011;26:1443-1450.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1272-7.
- Charcot. Lesions of the nervous system. 1877.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006;21(7):916-923.
- Choi SA, Evidente VG, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Connor DJ et al. Are there differences in cerebral white matter lesion burdens between Parkinson's disease patients with or without dementia? *Acta Neuropathol* 2009;119:147-149.
- Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: A novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 2005;28:737-757.
- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins Cet al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?. *Brain* 2011;134:1493-1505.
- Compta Y, Pereira JB, Ríos J, Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Bargalló N et al. Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(8):717-724.
- Cools R, Miyakawa A, Sheridan M, D'Esposito M. Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:225-33.
- Cools, R, Stefanova E, Barker RA, Robbins T. W & Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: The role of the prefrontalcortex revealed by PET. *Brain* 2002;125(3):584-594.
- Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2015;91:212-220.
- Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):632-637.
- Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41(8):874-9.
- Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988 Jan;1(1):24-36.
- Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:629-36.

- de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL et al. Agespecific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2011;69:803-810.
- de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005; 62(8):1265-9.
- Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, Jiménez-Urbieta H, Rodriguez-Oroz MC. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31(6):861-81.
- Dempster, E., Touloupoulou, T., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., Filbey, F., Wickham, H., Sham, P.C., Murray, R.M. and Collier, D.A. Association between BDNF val66met genotype and episodic memory. *Am J Med Gene Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B:73-75.
- Di Battista ME, Giustini P, Bernardi S, Stirpe P, Vanacore N, Meco G. A simplified algorithm may lead to overestimate dementia in PD. A clinical and epidemiological study using criteria for PD-D proposed by the Movement Disorders Task Force. *J Neural Transm* 2011;118:1609-1612.
- Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-1157.
- Domellof, M. E., Ekman, U., Forsgren, L. & Elgh, E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol. Scand* 2015;132:79-88.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22(16):2314-24.
- Echeverria, D., Woods, J.S., Heyer, N.J., Rohlman, D.S., Farin, F.M., Bittner, A.C.J., Li, T. and Garabedian, C. Chronic lowlevel mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:781–796.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A et al: The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112: 257–269.
- Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:160-165.
- Emre M, Cummings JL, Lane RM. Rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease and Alzheimer's disease:similarities and differences. *J Alzheimers Dis* 2007;11: 509-19.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Yoshikino, M., et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007;22:1689–1707.
- Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K et al. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *J. Geriatr Psychiatry Neurol* 2014;27:276-281.

- Evans J, Mason S, Williams-Gray C, Foltynie T, Brayne C, Robbins T, Barker R. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1112-1118.
- Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2015;11:608-621.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA.: The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;127:550-560.
- Frank MJ, Claus ED. Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychol Rev* 2006;113:300-26.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol* 1984;64:43-52.
- Gatt AP, Duncan OF, Attems J, Francis PT, Ballard CG, Bateman JM. Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency. *Mov. Disord* 2016;31:352-359.
- Gauntlett-Gilbert J, Brown VJ. Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;22(6):865–81.
- Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, Schmand BA, Tröster AI, Burn DJ, Litvan I; MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):131-7.
- Ghebremedhin E, Rosenberger A, Rüb U, Vuksic M, Berhe T, Bickeböller H et al. Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with lewy body diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:442-448.
- Goldman JG, Aggarwal NT, Schroeder CD. Mild cognitive impairment: an update in Parkinson's disease and lessons learned from Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5(5):425-43.
- Goldman JG, Ghode R, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, and cognitive status in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:806-811.
- Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(14):1972-9.
- Goldman JG, Holden S, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Mov Disord* 2015;30(3):402-6.
- Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG: Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1129-1136.

- Gurevich TY, Shabtai H, Korczyn AD, Simon ES, Giladi N. Effect of rivastigmine on tremor in patients with Parkinson's disease and dementia. *Mov Disord* 2006;2:166-66.
- Gustavo C, Román and François Boller. Vascular factors in neurodegenerative diseases a path towards treatment and prevention. *Funct Neurol* 2014;29:85-86.
- Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409-415.
- Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 15;29(5):634-50.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32:50-55.
- Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, Mejia-Constain B, Lafontaine AL, Soland V. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain* 2014;137:1120-1129.
- Hansell, N.K., James, M.R., Duffy, D.L., Birley, A.J., Luciano, M., Geffen, G.M., Wright, M.J., Montgomery, G.W. & Martin, N.G. Effect of the BDNF V166M polymorphism on working memory in healthy adolescents. *Genes Brain Behav* 2007;6: 260-268.
- Harris, S.E., Fox, H., Wright, A.F., Hayward, C., Starr, J.M., Whalley, L.J. & Deary, L.J. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. *Mol Psychiatry* 11 2006;505-513.
- Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2012;33(3):727-739.
- Hawkes C, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010;16:79-84.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23(6):837-44.
- Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(4):608-22.
- Hepp DH, da Hora CC, Koene T, Uitdehaag BM, van den Heuvel OA, Klein M et al. Cognitive correlates of visual hallucinations in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:795-799.
- Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 2001;57(suppl 3):S11-S26.
- Hoogland J, de Bie RM, Williams-Gray CH, Muslimovic D, Schmand B, Post B. Catechol-O-methyltransferase val158met and cognitive function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2550-2554.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1170-85.

- Hu MT, White SJ, Chaudhuri KR, Morris RG, Bydder GM, Brooks DJ. Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline. *J Neural Transm* 2001;108:571–580.
- Huber SJ, Shuttleworth EC, Paulson GW. Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986;43(10):987-90.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-1921.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Tolosa E. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1746-1753.
- Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C, et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:650–657.
- Inzelberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, Miniowich A, Strugatsky R al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1375-79.
- Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of alpha-synuclein, tau and amyloid-beta pathologies. *Nat Rev Neurosci* 2013;14(9):626-36.
- Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012;72:587-598.
- Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 2002;125:1358-1365.
- J.E. Lee, K.H. Cho, S.K. Song, H.J. Kim, H.S. Lee, Y.H. Sohn, P.H. Lee. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014;85:7-16.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40:1529-1534.
- Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15(3):126-31.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006;21:1343–9.
- Jellinger KA. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population. *Acta Neuropathol* 2003;106:383-384.
- Jellinger KA. Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010;120:829-830.

- Jellinger KA. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease-its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:119-120.
- Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, Chander RJ, Ng A, Mak E et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(11):1203-1208.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):79-92.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1200-1213.
- Kerenyi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB et al. Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:1223-1229.
- Kotagal V, Albin RL, Müller ML, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Modifiable cardiovascular risk factors and axial motor impairments in Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:1514-1520.
- Kragh-Sorensen, P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol* 2003;60:387-392.
- Lange K.W, Robbins T, Marsden C, James M, Owen A, & Paul G. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology* 1992;107(2-3), 394-404.
- Lawson R, Yarnall A, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, Barker RA, Burn DJ. On behalf of the ICICLE-PD study group. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;0:1-5.
- Lee JE, Cho KH, Song SK, Kim HJ, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(1):7-16.
- Lee PC, Ahmed I, Loriot MA, Mulot C, Paul KC, Bronstein JM, Ritz B, Elbaz A. Smoking and Parkinson disease: Evidence for gene-by-smoking interactions. *Neurology* 2018;90(7):e583-e592.
- Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain.* 1983;106:257-70.
- Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Motor impairment in PD relationship to incident dementia and age. *Neurology* 200;55:539-544.
- Lewis SJ, Shine JM, Duffy S, Halliday G, Naismith SL. Anterior cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1262-1267.
- Lezak M. *Neuropsychological assessment*, 2nd ed, New York' Oxford University Press 1983.
- Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, Hansson O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease - associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2013;33:183-189.
- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 2005;46:703-713.

- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;26:1814-1824.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.
- Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine (Reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:937-45.
- Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004747.
- Malek N, Lawton MA, Swallow DM, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N et al. PRoBaND Clinical Consortium. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease, *Mov Disord* 2016;31(10):1518-1526.
- Marder K, Maestre G, Cote L, Mejia H, Alfaro B, Halim A, et al. The apolipoprotein epsilon 4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1994;44:1330-1331.
- Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995;52:695-701.
- Marin RS Apathy, concept, syndrome, mechanisms and treatment, *Neural Clinical Neuropsychiatry* 1996;1:303-314.
- Marras C1, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W et al: Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:626-633.
- Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Mov Disord* 2009;24:277-282.
- Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2001;102:160-166.
- Mayeux R, Chen J, Mirabello E, Marder K, Bell K, Dooneief G et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1513-1517.
- McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004;3:19-28.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;27;65(12):1863-1872.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24
- McRitchie DA, Cartwright HR, Halliday GM. Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997;144:202-213.



- Milber JM, Noorigian JV, Morley JF, Petrovitch H, White L, Ross GW, Duda JE. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012;79:2307-2314.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R and Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:1078-1085.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996–1002.
- Mollenhauer B, Rochester L, Chen-Plotkin A, Brooks D. What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2014;29(5):622-33.
- Monastero R, Di Fiore P, Giusi D, Camarda R, Camarda C. The neuropsychiatric profile of Parkinson's disease subjects with and without mild cognitive impairment. *J Neural transmission* 2013;120:607-611.
- Moore SF, Barker RA. Predictors of Parkinson's disease dementia: towards targeted therapies for a heterogeneous disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20 Suppl 1:S104-107.
- Morales DA, Vives-Gilabert Y, Gómez-Ansón B, Bengoetxea E, Larrañaga P, Bielza C et al. Predicting dementia development in Parkinson's disease using Bayesian network classifiers. *Psychiatry Res* 2013;213(2):92-98
- Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, Stern MB, Colcher A, Horn S et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:512-518.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for PD. Unified Parkinson's disease rating scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738 -750.
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017 Sep;32(9):1264-1310.
- O'Callaghan C, Lewis SJG. Cognition in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:557-583.
- Owen, A. M., Iddon, J. L., Hodges, J. R., Summers, B. A., & Robbins, T. W. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997;35(4), 519-532.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., et al. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115;(6):1727-1751.
- Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013;8(1):e54980.
- Pankratz N, Byder L, Halter C, et al. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Mov Disord* 2006;21:45-49.
- Paolo AM, Axelrod BN, Tröster AI, Blackwell KT, Koller WC. Utility of a Wisconsin card sorting test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1996;18(6):892-7.

- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-236.
- Parsian A, Racette B, Goldsmith LJ, Perlmutter JS. Parkinson's disease and apolipoprotein E: possible association with dementia but not age at onset. *Genomics* 2002;79:458-461.
- Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain* 2006;129:1040–1049.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol* 2013;70:580-586.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2017;88:1-8.
- Perry EK, Marshall E, Thompson P, McKeith IG, Collerton D, Fairbairn AF et al. Monoaminergic activities in Lewy body dementia: relation to hallucinosis and extrapyramidal features. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 6:167-177.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1133-1142.
- Pfeiffer HCV, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L: Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2014;129:307-318.
- Pifl C, Kish SJ, Hornykiewicz O. Thalamic noradrenaline in Parkinson's disease: deficits suggest role in motor and non-motor symptoms. *Mov Disord* 2012;27:1618-1624.
- Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology* 2015;85:1276-1282.
- Pluck G, Brown R. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:636-642.
- Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G et al: Mild cognitive impairment and cognitivemotor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:601-606.
- Poletti M, Lucetti C, Del Dotto P, Berti C, Logi C, Bonuccelli U. Relationship between neuropsychiatric symptoms and cognitive performance in de novo Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(4):E22-E23.
- Postuma RB, Berg D. The New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;132:55-78.
- Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2012;27(6):720-726.
- Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 1980; 286: 74-76.

- Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, et al. Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neurol* 2005;252:1345–1352.
- Reid WG, Hely MA, Morris JG, Broe GA, Adena M, Sullivan DJ, et al. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996 Oct;3(4):327-333.
- Reijnders J, Scholtissen B, Weber W, Aalten P, Verhety F, Leentjens A. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord* 2010;25:2318-2325.
- Reitan RM, Boll TJ. Intellectual and cognitive functions in Parkinson's disease. *J Consult Clin Psychol* 1971;37(3):364–9.
- Reyes S, Cottam V, Kirik D, Double KL, Halliday GM. Variability in neuronal expression of dopamine receptors and transporters in the substantia nigra. *Mov Disord* 2013;28:1351-1359.
- Rezak M. Current pharmacotherapeutic treatment options in Parkinson's disease. *Dis Mon* 2007;53:214-22.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010;257:1073-1082.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008;255:255–264.
- Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbit P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery [CANTAB]:a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994;5:266-281.
- Robbins, T. W., & Cools, R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Mov Dis* 2014; 29(5):597-607.
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD006504.
- Rybakowski, J.K., Borkowska, A., Czerski, P.M., Skibinska, M. and Hauser, J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003;5:468–472.
- Rybakowski, J.K., Borkowska, A., Skibinska, M. and Hauser, J. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Mol Psychiat* 2006;11:122–124.
- Ryu HG, Kwon OD. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with age at onset or MMSE of Parkinson's disease in a Korean study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:615-617.
- Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, Connor DJ, Vedders L, Peterson LK et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:295-297.
- Santangelo, G. et al. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat. Disord* 2015;21:1219-1226.

- Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Garcia-Diaz AI, et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2014;29:1495-1503.
- Siderowf A, Stern MB. Premotor parkinson's disease: Clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*. 2008;64(Suppl 2):S139–147.
- Simard M, van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2000; 12:425-5.
- Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, Pacchetti C, Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;9: 387-91.
- Sławek J, Wiczorek D, Derejko M, Dubaniewicz M, Brockhuis B, Sitek E et al. Vascular risk factors do not contribute to motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(1):73-4, author reply 75-6.
- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579-584.
- Song SK, Lee JE, Park HJ, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord* 2011;26(2):289-296.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:377-382.
- Stefanova E, Žiropadja L, Stojković T et al. Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40:199-209.
- Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja L, Markovic M, Ocic GG. Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000 Nov;15(6):1095-1103.
- Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja LJ, Ocic GG, Markovic M. Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001 Oct;23(5):581-591.
- Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25(6):445-450.
- Stojkovic T, Stefanova E, Soldatovic I, Markovic V, Stankovic I, Petrovic I et al. , Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease. *J Neurol* 2018; Mar 23 - ahead of print.
- Strecker K, Wegner F, Hesse S, Becker GA, Patt M, Meyer PM et al. Preserved serotonin transporter binding in de novo Parkinson's disease: negative correlation with the dopamine transporter. *J Neurol* 2011;258:19-26.
- Stubendorff K, Aarsland D, Minthon L, Londos E. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *PLoS One* 2012;7(10):e45451.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C. & Aarsland, D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 2012;11: 697–707.

- Swinson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 2000; 38: 596-612.
- Swinson R, SenGupta D, Shetty T, Watkins LH, Summers BA, Sahakian BJ, Polkey CE et al. Impaired dimensional selection but intact use of reward feedback during visual discrimination learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2006; 44:1290–1304.
- Taylor JP, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1318-23.
- Tremblay C, Achim AM, Macoir J, Monetta L. The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1265-1272.
- Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2005;65(12):1907-1913.
- Uysal-Cantürk P, Hanağası HA, Bilgiç B, Gürvit H, Emre M. An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):148-153.
- Veselý B, Antonini A, Rektor I. The contribution of white matter lesions to Parkinson's disease motor and gait symptoms: a critical review of the literature, *J Neural Transm* 2016;123(3):241-250.
- Veselý B, Rektor I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature, *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:66-70.
- Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011;68:1562-1568.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2004; 17(4):195-200.
- Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology.* 2000;14(2):233-246.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132:2958-2969.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007;130:1787-1798.
- Williams-Gray CH, Hampshire A, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease. *J Neurosci* 2007;27:4832-4838.
- Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(11):1258-1264.

- Wills AM, Li R, Pérez A, Ren X, Boyd J; NINDS NET-PD Investigators Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort. *J Neurol* 2017;264(8):1746-1753.
- Wood KL1, Myall DJ, Livingston L, Melzer TR, Pitcher TL, MacAskill MR et al. Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study. *NPJ Parkinsons Dis* 2016;2:15027.
- Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2496-2503.
- Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ et al: Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease. *Neurology* 2014;82:308-316.
- Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing* 2013;42(5):567-576.
- Yip AG, Brayne C, Matthews FE. Risk factors for incident dementia in England and Wales: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. A population-based nested case-control study. *Age Ageing* 2006 Mar;35(2):154-160.
- Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, Ward H, Oyama G, Limotai N et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurol* 2012;24:326-330.
- Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014;20:980-985.
- Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26:41-46.

## BIOGRAFIJA KANDIDATA

Dr Tanja Stojković rođena je 18.09.1980.g. u Beogradu. Završila je Petu beogradsku gimnaziju, društveno-jezički smer, sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1999/2000.g. a diplomirala je 2006.g. sa prosečnom ocenom 9,29.

Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije angažovana je od 2008.g. kao klinički lekar i potom specijalizant neurologije. Specijalistički ispit iz neurologije sa maksimalnom ocenom položila je juna 2014.g. Od tada radi kao neurolog IV kliničkog odeljenja i Centra za poremećaje pamćenja Klinike za neurologiju. Izabrana je za kliničkog asistenta katedre za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2015.g.

Postdiplomske studije je upisala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2007.g. Odbranila je završni rad akademske specijalizacije iz neurologije sa temom *"Primena jedno-fotonske emisije kompjuterizovane tomografije (DAT-SPECT) u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma"* pod mentorstvom prof dr Elke Stefanove 2010.g. i potom upisala doktorske studije iz neurologije na istom fakultetu.

Od 2007.g. je učestvovala kao saradnik na tri projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije iz oblasti neurodegenerativnih bolesti. Usavršavala se 2010.g. tokom 6 nedelja na Neurološkoj klinici Univerzitetske bolnice u Barseloni, pod rukovodstvom prof. Kuliševskog i 2017.g. tokom 5 meseci u Bolnici San Raffaele, Univerziteta Vita-Salute, Milano, u istraživačkoj jedinici za neuroimidžing pod rukovodstvom prof. Filipija.

Autor je i koautor više radova objavljenih u naučnim časopisima, imala je usmene prezentacije na domaćim i stranim kongresima i držala predavanja u okviru kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Dobitnica je stipendije Alzheimer-ove Asocijacije za mlade istraživače, za projekat "Strategije za prevenciju progresije kognitivnih poremećaja kod ispitanika koji nisu oboleli od demencije".

Član je Društva za poremećaje pokreta, Alzheimer-ove Asocijacije, Evropske Akademije Neurologa, Društva neurologa Srbije i Društva mladih neurologa Srbije, kao i Srpskog lekarskog društva.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

AB - Alzheimerova bolest

ACER - Addenbrukovo kognitivno ispitivanje - revidirana verzija, Addenbrooke's Cognitive Examination Revised

Ach - Acetil-holin

AD - aksijalna difuzivnost

ANOVA - analiza varijanse

AXIAL - aksijalni skor

BNT - Bostonski test konfrontacionog imenovanja (Boston Naming Task)

BRAD - skor za procenu bradikinezije

CFT - Test kategorijalne fluentnosti (Category Fluency Test)

CNS - centralni nervni sistem

Dop - Dopamin

DOT - Test nizova brojeva - verbalni test (Digit Ordering Task)

DT - difuzioni tenzor (eng. Difussion Tensor)

FA - frakciona anizotropija

fMR - funkcionalna magnetna rezonanca

FOG - upitnik za procenu frizinga u Parkinsonovoj bolesti

Hal - halucinacije

HARS - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti

HBMfr - zapremina hiperintenziteta bele mase u frontalnom režnju.

HBMtot - ukupna zapremina hiperintenziteta bele mase

HDRS - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

Hooper - Huperov test složene vizuelne organizacije (Hooper Visual Organization Test)

IED - prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB)

LEDD - levodopa ekvivalentna dnevna doza

LT - Lewy-jeva tela

M - muški pol

MD - srednja difuzivnost



MMSE- Mini Mental Skala, Mini Mental State Test

MR - magnetna rezonanca

NMS - Upitnik za procenu nemotornih simptoma, Non-motor symptoms questionnaire

NPS - Neuro-psihijatrijski simptomi

NVR - nizak vaskularni rizik

PB - Parkinsonova bolest

PB-BKP - Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem

PB-BKPk - pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP

PBD - Parkinsonova bolest sa demencijom

PBDk - pacijenti koji su tokom trajanja studije razvili PBD

PB-KN - Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja

PBks - pacijenti koji su bili kognitivno očuvani tokom celog perioda praćenja

PIGD - skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda

PIGD-dom - forma PB sa dominantnom posturalnom nestabilnošću i poremećajima hoda

PPLT - patologija povezana sa Lewy-jevima telima

PRM - test prepoznavanja vizuelnih figura iz Kompiuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB)

RAVLT - Rejov test učenja liste reči (Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT)

RIG- skor za procenu rigiditeta

SA - Skala apatije

Sat - Test crtanja sata (The Clock Drawing test)

SN - substantia nigra

Stroop III - Stroop-ov test, skor interferencije

TMT-A - Test nizova brojeva - vizuelni test (Trail Making Test A)

TR-dom - tremor dominantna forma bolesti

TREMOR - skor za procenu tremora

UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VVR - visok vaskularni rizik

Ž - ženski pol

ZK - zdrava kontrola

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisana Tanja Stojković

broj upisa NE-05/10

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Prospektivna studija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: klinički, neuropsihološki i morfološki prediktori**

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.04.2018.

Tanja Stojković

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Stojković Tanja

Broj upisa NE-05/10

Studijski program Neurologija

Naslov rada: **Prospektivna studija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: klinički, neuropsihološki i morfološki prediktori**

Mentor: Prof Dr Elka Stefanova

Potpisani



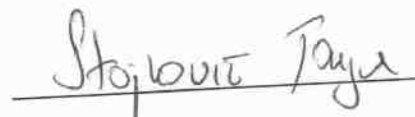
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 25.04.2018.



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

**Prospektivna studija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: klinički, neuropsihološki i morfološki prediktori** koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.04.2018.

*Stojković Tomislav*

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