

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Igor N. Petrović

Morfološko-funkcionalni korelat depresije kod
Parkinsonove bolesti

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Igor N. Petrović

Morphologically-functional correlates of depression
in Parkinson's disease

Doctoral Dissertasion

Belgrade, 2015

Informacije o mentoru i članovima komisije

Mentor: Akademik Vladimir S. Kostić, redovni profesor neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Marina Svetel, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof.dr Marija Žarkov, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Zasnovanost istraživanja. Parkinsonova bolest (PB) se klinički ispoljava spektrom neuroloških i psihijatrijskih simptoma. Saznanja o kompleksnosti i varijabilnosti kliničke ekspresije bolesti, rezultirala su definisanjem specifičnih podtipovima bolesti, kao i mogućeg specifičnog međuodnos motornih podtipova i psihijatrijskih simptoma. Pretpostavljeni model neurodegeneracije u PB sugerise da primarna degeneracija dopaminergičkih mezokortikalnih i mezolimbickih neurona dovodi do disfunkcije orbitofrontalnog korteksa i posledičnog oštećenja serotonergičkih raphe jedara moždanog stabla. U skladu sa ovim zabeležena hipoeogenost raphe jedara na transkranijalnoj parenhimskoj ehosonografiji (TPE) mozga ukazuje da ovakav nalaz može biti specifičan marker idiopatske major depresije, kao i depresivnog raspoloženja u PB. Studije pomoću magnetne rezonance (MR) mozga ukazuju na moguću ulogu različitih regiona sive i bele mase mozga kao mogućih morfoloških korelata depresije u PB. Učestalost PB, kao i komorbidnih bolesti, uključujući i cerebrovaskularnu bolest (CVB) mozga se povećava sa starenjem, uz mogućnost uticaja strateški lokalizovanih vaskularnih promena na kliničku ekspresiju PB. Kod zdravih osoba starije životne dobi pokazana je povezanost hiperintenznih promena (HIS) bele mase mozga sa depresijom, ali specifični uticaj ovih promena na depresiju u PB nije do sada ispitivan.

Ciljevi. Osnovni ciljevi studije su: a) ispitivanje povezanosti između unapred definisanih motornih podtipova PB sa specifičnim poremećajima afekta, kao i definisanje specifičnih afektivnih podtipova PB na osnovu cluster analize; b) ispitivanje statusa ehogenosti raphe jedara kod bolesnika sa različitim afektivnim podtipovima; c) ispitivanje povezanosti HIS lezija bele mase mozga i depresije u podgrupi bolesnika sa PB starijih od 60. godina; d) detekcija specifičnog obrasca atrofije sive mase (SM), odnosno bele mase (BM) mozga kod bolesnika sa PB i depresijom upotrebom voxel-based morfometrijske (MR-VBM) metode.

Metode. *Bolesnici.* Studijim su obuhvaćeni bolesnici koji su ispunjavali kriterijume Britanske banke mozгова za PB. Klasifikacija podtipova PB i procena brzine progresije bazirana je na kriterijumima preporučenim u literaturi. Dijagnoza depresije, anksioznosti i apatije u delu istraživanja koji se odnosio na analizu afektivnih podgrupa zasnivala se preporučenim *cut-off* skorovima Hamiltonovih skala za depresiju (HDRS), anksioznost (HARS), kao i skali apatije (AS). Dijagnoza depresije u studiji morfoloških korelata podrazumevala je upotrebu Strukturisanog Kliničkog Intervjua (SCID) i DSM-IV preporuka. *Neurovizuelizacije metode.* Kvantifikacija i lokalizacija HIS promena bele mase obavljena je analizom standardnih sekvenci (T2W i FLAIR)MR mozga upotrebom Scheltensove skale. Analiza topografska distribucija izmene volumena sive i bele mase mozga učinjena je upotrebom MR-VBM metode i implementacije nalaza u preporučen *Statistical Parametric Mapping (SPM5)* sistem za njihovo precizno mapiranje.

Rezultati. *Motorni fenotipovi PB i podtipovi poremećaja feka.* U ispitivanoj grupi od 732 bolesnika sa PB najčešći poremećaj afekta je bila apatija (54.3%), dok su anksioznost i depresija zabeleženi kod 31.8%, odnosno 24.5% bolesnika. Analizom podgrupa (*cluster analiza*) identifikovano je pet podtipova poremećaja afekta u PB: depresivni (19.4%), anksiozno-depresivni (20.3%), anksiozni sa visokim stepenom apatije i kognitivnog deficita (9.5%) i mešoviti sa visokim stepenom svih afektivnih poremećaja, ali očuvanom kognicijom (13.3%). Podgrupu afektivno zdravih ispitanika (37.5%) činili su oboleli od PB sa niskim stepenom svih ispitivanih poremećaja feka. Analiza udruženosti pokazala je

povezanost izolovane depresije sa početnim stadijumom bolesti ($H\&Y \leq 1.5$), dok se sa napredovanjem bolesti afektivni profil bolesnika usložnjavao pojavom psihičke anksioznosti i apatije. Regresionom analizom kao prediktori depresije i anksioznosti identifikovani su frizing i PIGD podtip PB, dok je početak bolesti pre 55. godine identifikovan kao nezavistan prediktor anksioznosti. Međusobnim poređenjem podgrupa sa specifičnim poremećajem afekta sa afektivno zdravom podgrupom bolesnika utvrđena je povezanost: a) anksiozno-depresivne podgrupe sa frizingom; b) podgrupe sa izraženom psihičkom anksioznošću, apatijom i kognitivnom deficitom sa frizingom, ne-tremorskom formom i kasnijim početkom bolesti; c) podgrupe sa izraženim simptomima psihičke i somatske anksioznosti, ali očuvanom kognicijom sa ne-tremorskom formom bolesti i frizingom.

Ehogenost raphe jedra na TPE i podtipovi poremećaja afekta. Hipoehogenost raphe jedra je bila udružena sa višim skorovima na HDRS i HARS skalama, ali nije postojala značajna razlika ehogenosti u podgrupama sa različitim afektivnim podtipovima.

HIS lezije bele mase i depresija u PB. istraživanje je obuhvatilo 59 bolesnika sa PB (25 nedepresivnih (PB-Ndep) i 34 depresivna (PB-Dep) i 30 kontrolnih ispitanika. Učestalost faktora rizika za CVB se nije značajnije razlikovala među ispitivanim grupama. Kod PB-Dep podgrupe zabeležena je veća učestalost i težina HIS lezija periventrikularnih regiona bele mase u poređenju sa bolesnicima bez depresije i kontrolnim ispitanicima. Multivarijantnom analizom skor periventrikularnih HIS lezija je identifikovan kao jedini prediktor težine depresije ($p=0.04$), odgovoran za 39% varijabilnosti skora na HDRS skali.

Obrazac regionalne atrofije mozga na MRI-VBM kod depresije u PB. istraživanje je sprovedeno na 24 bolesnika bez depresije, 16 sa depresijom i 26 kontrolnih ispitanika. U poređenju sa kontrolnim ispitanicima, kod bolesnika sa PB zabeležena je atrofija SM prednjeg cingulatnog korteksa (ACC) sa desne strane, insule, srednjeg frontalnog i angularnog girusa sa leve strane ($p < 0.001$). Nije zabeležen specifičan obrazac atrofije BM u grupi sa PB u poređenju sa kontrolnim ispitanicima. Poređenjem PB-Dep i PB-Ndep bolesnika zabeležen je gubitak bele mase prednje cingulatne (AC) petlje i donjeg dela orbito-frontalnog regiona sa desne strane ($p < 0.001$). Težiina depresije na HDRS skali korelirala je sa atrofijom bele mase donjeg dela orbito-frontalnog regiona sa desne strane ($r < 0.51$, $p < 0.05$).

Zaključak. Depresija u PB je heterogen klinički sindrom koji se može ispoljiti u najmanje tri klinička fenotipa, odnosno kao izolovana depresija, zatim depresija sa pridruženom (dominantno psihičkom) anksioznošću, i kao depresivno raspoloženje udruženo sa apatijom i kognitivnim deficitom. Zabeležena specifična udruženost afektivnih i motornih podtipova bolesti potvrđuje i upotpunje saznanja o specifičnom međudnosu motornih fenotipova i podtipova poremećaja afekta u PB, i podržava celishodnost daljih istraživanja heterogenosti PB u ispitivanju mogućih etioloških modela. HIS promene bele mase su verovatno doprinoseći faktor nastanku depresije u podgrupi starijih bolesnika sa PB. Specifičan obrazac atrofije BM, ali ne i SM delova frontalnog režnja, prvenstveno prednje cingulatne petlje i donjeg dela orbito-frontalnog regiona kod bolesnika sa PB i depresijom podržava "diskonekcionu hipotezu" etiologije depresije u PB.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, depresija, morfološki korelat, afektivni podtipovi, lezije bele mase, voxel-based morphometrija.

Abstract

Background. Parkinson's disease (PD) is increasingly considered a neuropsychiatric disorder with complex and variable clinical phenotypic subtypes. It has been suggested that the various motor presentations of PD are also characterized by a different risk and severity of specific mood disorders. Unifying model of neurodegeneration in PD suggests that primary degeneration of dopaminergic mesocortical and mesolimbic neurons leads to dysfunction of the orbitofrontal cortex, which secondarily affects serotonergic cell bodies in the dorsal raphe nuclei. Transcranial sonography (TCS) studies suggested that hypoechogenicity of the midbrain raphe may be a marker of the idiopathic major depression and depressed mood in PD. However, findings of magnetic resonance imaging (MRI) studies on depression in PD differ dramatically across the studies. The incidence of PD increases with age and many age-related comorbid conditions, including cerebrovascular disease (CVD), can contribute to the clinical complexity of PD. In otherwise normal older adults white matter lesions (WMLs) have been associated with depression, however specific impact of WMLs on depression in PD has not been specifically studied.

Aims. The primary aims of the present study were: a) to assess a range of clinical and motor features suggested by previous research to be associated with depression, apathy and/or anxiety in a large sample of PD patients. In addition to prespecified clinical or theoretically defined subgroups, we used data driven methods seek to identify clusters of patients with specific mood disorders; b) to evaluate raphe nuclei echogenicity in PD patients with different subclass of mood disorders; c) to assess possible association between CVD and depression in PD we investigated whether hyperintensity signal (HIS) load on MRI were associated with depression in patients with PD onset above the age of 60; d) to detect whether specific patterns of gray matter (GM) and white matter (WM) loss are associated with depression in patients with PD using MRI voxel-based morphometry (VBM).

Methods. *Patients.* Patients with idiopathic PD according to the UK PD Brain Bank criteria were enrolled. Classification of PD subtypes and rate of disease progression was based on previously reported criteria. Diagnosis of depression, anxiety and apathy in the subclass analysis was based on suggested cut-off scores on Hamilton scales of depression (HDRS) and anxiety (HARS), and apathy scale (AS). In MRI and MRI-VBM analysis depression were diagnosed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders. *Image analysis.* WMLs were rated using T2W and FLAIR images and classified using the semiquantitative visual rating scale of Scheltens. The topographic distribution of brain tissue loss in patients with PD and controls was assessed using MRI-VBM and implemented in Statistical Parametric Mapping (SPM5).

Results. *Parkinson's disease motor phenotypes and mood subtypes.* In the sample of 732 PD patients most prevalent mood disorders was apathy (54.3%), while anxiety and depression were present in 24.5% and 31.8% of patients. Based on a cluster analysis five classes of mood disorder were identified: depressed (19.4%), anxious-depressed (20.3%), anxious with high level of apathy and cognitive deficit (9.5%), and mixed with high level of all mood disorders but preserved cognition (13.3%). The fifth group (37.5%) comprised patients with low levels of psychiatric disorders. Initial stage of disease ($H\&Y\leq 1.5$) was characterized by an isolated depression, while with disease progression affective syndrome complicated by the emergence of anxiety and apathy. In regression model significant

predictors of depression were freezing and postural instability gait disorder (PIGD) subtypes, while anxiety was predicted by younger age-of-onset, freezing and PIGD subtype. The multinomial model analysis of four mood classes and comparison with class without prominent symptoms as the reference category showed that : a) membership of the anxious-depressed class was specifically predicted by freezing; b) affective subgroup with severe psychological anxiety, apathy and associated cognitive deficits was predicted by freezing, non-tremor form of the disease and later disease onset; c) non-tremor forms of the disease and freezing were independent predictors for subgroups with distinct symptoms of psychic and somatic anxiety, but preserved cognitive abilities.

The TCS raphe echogenicity and mood subtypes. Patients with TCS raphe hypoechogenicity had higher mean HDRS and HARS scores, but there are no significant differences between subgroups with different mood subgroups.

White matter lesions and depression in patients with PD. Fifty-nine patients (25 without depression (PD-Ndep) and 34 depressed (PD-Dep)) fulfilled the inclusion/exclusion criteria. The proportion of patients having CVD risk factors did not differ between groups. PD-Dep group had a significantly higher score for periventricular regions HIS comparing with both PD-nD group and controls. The only significance in multivariate linear regression analysis was shown for periventricular HIS total score ($p=0.04$), explaining the 39% of the variance in the HDRS.

Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in PD. Twenty-four patients with PD were diagnosed as PD-NDep and 16 as PD-Dep. Compared to controls, patients with PD showed common GM loss in the right anterior cingulate cortex (ACC) and insula, and in the left middle frontal and angular gyri ($p < 0.001$). No regions of WM loss common to PD patients relative to healthy controls were found. PD-Dep vs PD-NDep patients showed WM loss in the right AC bundle and inferior orbitofrontal (OF) region ($p < 0.001$). In patients with PD, HDRS score correlated with WM loss in the right inferior OF region ($r < 0.51$, $p < 0.05$).

Conclusions. Depression in PD is a heterogeneous syndrome and may manifest in at least three clinical phenotypes, one with isolated depression, second with prominent anxiety, and third with high level of apathy and cognitive deficit. Specific associations between motor and mood disorders reinforce and extend our understanding of the clinical associations between parkinsonian motor phenotypes and mood disorders subtypes, and support the importance of considering heterogeneity in exploring possible etiological models. Severity of depression in older PD patients significantly correlated with periventricular HIS total score suggesting that WMLs of specific localization may contribute to depression in PD. More severe white matter (WM) loss in the right frontal lobe, including the anterior cingulate bundle and the inferior orbitofrontal (OF) region i PD-Dep patients, and negative correlation between the severity of depression and WM density in the right OF region reinforces the hypothesis of depression in PD as a “disconnection syndrome”.

Key words: Parkinson's disease, depression, morphological correlates, mood subtypes, white matter lesions, voxel-based morphometry.

Sadržaj

1.	Uvod.....	1
1.1	Parkinsonova bolest kao model neuropsihijatrijske bolesti.....	1
1.1.1	Kratak osvrt na istorijat psihijatrijskih simptoma u PB.....	2
1.2	Parkinsonova bolest i depresija.....	4
1.2.1	Epidemiologija depresije u PB.....	5
1.2.1.1	Učestalost i klinički tok depresije u PB.....	5
1.2.1.2	Depresija kao faktor rizika za PB.....	6
1.3	Demografsko-kliničke karakteristike depresije u PB.....	7
1.3.1	Uticaj demografskih karakteristika PB na ispoljavanje depresije.....	8
1.3.2	Klinički progil depresije u PB.....	10
1.4	Heterogenost afektivnog sindroma u PB.....	12
1.4.1	Međuodnos depresije i anksioznosti u PB.....	12
1.4.2	Međiodnos depresije i apatije u PB.....	14
1.4.2.1	Učestalost apatije u PB.....	15
1.4.2.2	Dijagnostički kriterijumi i klinički korelati apatije u PB.....	16
1.4.2.3	Terapija apatije u PB.....	17
1.5	Morfološki supstrat depresije.....	18
1.5.1	Neuronalni model kontrole emocije.....	19
1.5.1.1	Osvrt na anatomiju prefrontalnih kortikalnih regiona i subkortikalnih struktura uključenih u kontrolu emocija.....	19
1.5.2	Morfološki supstrat depresije u opštoj populaciji.....	22
1.5.2.1	Nalazi neurovizuelizacionih studija.....	22
1.5.2.2	Neuropatološki korelat depresije.....	25
1.5.3	Neuroanatomski korelat depresije u PB.....	25
1.5.3.1	PET i SPECT studije mozga u istraživanju depresije u PB.....	26
1.5.3.2	Strudije sa različitim modalitetima MR u istraživanju depresije u PB	28
1.5.3.3	Studije istraživanja apatije u PB pomoću različitih modaliteta MR mozga.....	29
1.5.4	Transkranijalna parenhimska ehosonografija i depresija u PB.....	31
1.6	Koncept gerijatrijske depresije i mogući uticaj na depresiju u PB.....	33
1.6.1	Značaj oštećenja bele mase u patogenezi gerijatrijske depresije.....	34
1.6.1.1	Specifičnosti kliničke ekspresije gerijatrijske depresije.....	35
1.7	Uticaj oštećenja bele mase mozga na kliničku ekspresiju PB.....	36
1.7.1	Parkinsonova bolest i komorbidna vaskularna bolest.....	37
1.7.1.1	Uticaj HIS/WML na motorne simptome PB.....	38
1.7.1.2	Uticaj HIS/WML na nemotorne simptome PB.....	39
2.	Ciljevi istraživanja.....	41
2.1	Ispitivanje ekspresije i kliničkih korelata afektivnog sindroma kod bolesnika sa PB.....	41
2.2	Uticaj morfoloških promena sistema medijalnih rafe jedara na poremećaj afekta u PB.....	41
2.3	Uticaj HIS promena bele mase na MR mozga na depresiju kod	

	starijih bolesnika sa PB.....	41
2.4	Ispitivanje obrasca regionalne atrofije sive i bele mase mozga kod depresije u PB upotrebom MR-VBM metode.....	42
3.	Bolesnici i metode.....	43
3.1	Opšti kriterijumi selekcije bolesnika i detekcije motornih i nemotornih simptoma.....	43
3.1.1	Procena težine motornih simptoma, stadijuma PB i antiparkinsone terapije.....	43
3.1.2	Procena kognitivnog statusa, depresije, anksioznosti i apatije.....	45
3.2	Specifični kriterijumi i metode ispitivanja za selekciju bolesnika u ispitivanju morfološkog korelata depresije.....	46
3.2.1	Istraživanje uticaja HIS promena bele mase na depresiju u PB.....	46
3.2.1.1	Kriterijumi selekcije bolesnika.....	46
3.2.1.2	Utvrdjivanje faktora rizika za vaskularne bolesti.....	46
3.2.1.3	Kontrolna grupa ispitanika.....	47
3.2.1.4	Protokol snimanja MR i procena stepena i lokalizacije HIS promena bele mase.....	47
3.2.2	Metode procene stepena moždane atrofije upotrebom MR-VBM metode.....	50
3.2.2.1	Kriterijumi selekcije bolesnika.....	50
3.2.2.2	Parametri snimanja MR mozga i metode VBM.....	50
3.3	Transkranijalna parenhimska ehosonografija.....	51
3.4	Statistička analiza podataka.....	52
4.	Rezultati.....	54
4.1	Učestalost i klinička ekspresija poremećaja afektivnog kod PB.....	54
4.1.1	Demograsko-kliničke karakteristike bolesnika.....	54
4.1.2	Učestalost i težina kliničkog ispoljavanja afektivnih simptoma.....	58
4.1.3	Kliničko-demografske karakteristike u zavisnosti od motornog fenotipa PB.....	59
4.1.4	Kliničko-demografske karakteristike u zavisnosti od kliničkog podtipa PB.....	61
4.1.5	Cluster analiza poremećaja afekta u PB.....	66
4.2	Nalaz TPE kod poremećaja afekta u PB.....	74
4.3	Studija uticaja HIS promena bele mase na depresiju u PB.....	75
4.3.1	Demografsko-kliničke karakteristike bolesnika i kontrolnih ispitanika.....	75
4.3.2	Odnos faktora rizika za VB mozga u različitim grupama ispitanika.....	77
4.3.3	Distribucija, učestalost i težina HIS promena bele mase kod bolesnika sa PB i kontrolnih ispitanika.....	78
4.3.4	Analiza korelacije stepena HIS promena sa kliničko-demografskim karakteristikama PB.....	83
4.4	Analiza nalaza MR-VBM analize kod depresije u PB.....	86
4.4.1	Kliničko-demografske karakteristike bolesnika i kontrolne grupe ispitanika.....	86
4.4.2	Volumen HIS lezija bele mase na konvencionalnim sekvencama MR.....	87

4.4.3	Rezultati MR-VBM analize.....	88
4.4.3.1	Razlike u atrofiji sive i bele mase mozga između bolesnika sa PB i zdravih ispitanika.....	88
4.4.3.2	Razlike u atrofiji sive i bele mase mozga između bolesnika sa PB i depresijom, bez depresije i zdravih ispitanika.....	91
4.4.3.3	Analiza korelacije atrofičnih promena sive i bele mase sa stepenom depresivnosti i anksioznosti.....	93
5.	Diskusija.....	94
5.1	Demografsko-kliničke karakteristike bolesnika i učestalost poremećaja afekta.....	95
5.1.2	Karakteristike poremećaja afekta u zavisnosti od motornog fenotipa PB.....	99
5.1.3	Analiza podgrupa afektivnih poremećaja u PB.....	104
5.2	Uticaj HIS promena bele mase na depresiju u PB.....	111
5.2.1	Uticaj tradicionalnih faktora rizika za VB mozga na HIS promene bele mase u PB bolesti.....	116
5.3	Analiza uticaja atrofije sive i bele mase upotrebom MR-VBM na depresiju u PB.....	118
5.3.1	Analiza uticaja volumena sive i bele mase kod bolesnika sa PB i zdravih ispitanika.....	119
5.3.2	Korelacije atrofičnih promena sive i bele mase sa stepenom depresije i anksioznosti.....	122
6.	Zaključci.....	124
7.	Literatura.....	129
8.	Spisak skraćenica.....	164
9.	Prilozi.....	167
10.	Biografija autora.....	183

1. Uvod

1.1 Parkinsonova bolest kao model neuropsihijatrijske bolesti

Parkinsonova bolest (PB) je neurodegenerativna bolest koja nastaje usled progresivnog odumiranja dopaminergičkih neurona *pars compacta supstancije nigre* (pcSN) i posledičnog nedostatka dopamina u regionu putamena. Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu kardinalnih motornih simptoma bradi/hipokinezije, tremora u miru i rigora, a u kasnijim stadijumima bolesti i poremećajem posturalnih mehanizama [1,2]. Incidencija bolesti se povećava sa starenjem od 17,4 na 100.000 stanovnika starosne dobi od 50. do 59. godina, do 93. na 100.000 stanovnika u osmoj deceniji života [3,4]. Zbog produžetka životnog veka procenjuje se da će narednih 20 godina učestalost bolesti biti veća od aktuelnih 1 na 800 osoba u opštoj populaciji [1,5]. Srednja starost na početku bolesti je 60. godina, a kod 10% obolelih simptomi bolesti počinju pre 45. godine [5].

Degeneracija neurona pcSN je patološki marker PB, međutim nagomilana saznanja ukazuju da proces odumiranja neurona zahvata šire moždane strukture, od moždanog stabla do kore mozga. Primera radi, neuronska populacija *locus coreuleusa*, noradrenergičkog jedra moždanog stabla je opustošena u momentu kada je „tek“ 50% nigralnih neurona zahvaćeno degeneracijom [6]. Dorzalna jedra vagusa, zatim serotonergičkog *raphe* sistema, bazalnog-Meynertovog jedra i ventralne tegmentalne aree (VTA) pokazuju znake degeneracije i u početnim stadijumima PB [1,7]. Saznanja o degeneraciji struktura koje nemaju presudan uticaj na regulaciju motorike, sve uspešnija kontrola motornih simptoma, i produženje životnog veka obolelih, u prvi plan su izbacila nemotorne simptome PB.

Procenjuje se da skoro 90% bolesnika u nekom od stadijuma PB ispoljava klinički značajne kognitivne, psihijatrijske, autonomne, senzitivne i gastrointestinalne simptome [8]. Psihijatrijski poremećaji kakvi su depresija, anksioznost, apatija, poremećaj kontrole impulsa, zatim kognitivni poremećaji, uključujući i demenciju javljaju se kod preko 70% bolesnika, a sa trajanjem bolesti počinju da dominiraju kliničkom slikom PB [9]. Da se ne radi o pukoj znatiželji istraživača i limitiranosti daljeg istraživanja i lečenja motornih fenomena, možda najbolje govori podatak da u aktuelnoj

eri PB, sa asortimanom dostupnih lekova i invazivnih terapijskih procedura uticaj klasičnih, motornih simptoma upliviše na kvalitet života bolesnika sa samo 17% varijabilnosti [10]. Sa druge strane depresija i demencija su vodeći simptomi onesposobljenosti, invaliditeta, gubitka samostalnosti i narušenog kvaliteta života u svim sprovedenim istraživanjima [11].

Prema aktuelnom konceptu, PB se definiše kao prototip neuropsihijatrijske bolesti, koji pruža jedinstvenu priliku za istraživanje međusobnog uticaja motorike i ponašanja, i dobar model za unapređenje saznanja o patofiziologiji depresije i drugih poremećaja afekta [12].

1.1.1 Kratak osvrt na istorijat psihijatrijskih simptoma u PB

U originalnoj monografiji „*An Essay on the Shaking Palsy*“ James Parkinson 1817. godine konstatuje da su „osećaji i intelekt neoštećeni“ [13,14]. Izostanak zapažanja nemotornih simptoma bolesti ne čudi, obzirom da je Parkinson karakteristike bolesti definisao na osnovu opservacije šest bolesnika, od kojih je dvoje posmatrao na ulici, a jednog sa prozora svoje ordinacije, odnosno nije ih lično pregledao. Jedina naznaka o mogućim psihijatrijskim simptomima u monografiji Jamesa Parkinsona može se naći u poglavlju gde diskutujući moguće slučajeve iste bolesti u do tada objavljenoj literaturi, navodi slučaj bolesnika objavljen u časopisu *Medical Observations and Inquiries*, i citira doktora Martija koji opis svog bolesnika počinje konstatacijom “melanholičniju osobu od ovog bolesnika ne videh”. Međutim, sam James Parkinson ne elaborira dalje ovo kliničko zapažanje [15].

Proslavljeni francuski neurolog i rodonačelnik moderne neurologije, Jean-Martin Charcot je tokom svog rada u *Salpetriere* bolnici u Parizu, posebno u okviru svoje ambulate zanimljivih slučajeva, poznatije kao “*Lekcije utorkom*”, lično opservirao i pratio mnogo veći broj bolesnika od Jamesa Parkinsona i u svom antologijskom izdanju “*Lekcije o bolestima nervnog sistema*”, objavljenom 1892. godine nedvosmisleno zaključuje da su “depresivni afekat, demencija, i ređe halucinacije pratilac bolesti”, a u čast engleskog kolege predlaže naziv bolesti *maladie de Parkinson* [15,16]. U narednim publikacijama, nakon višegodišnjeg praćenja većeg broja bolesnika Charcot i Vulpian prethodnoj konstataciji dodaju da su “generalno posmatrajući psihičke sposobnosti

nesumljivo oštećene”, odnosno da tokom trajanja bolesti “u određenom trenutku svest postaje pomućena, a sećanja se gube” [15,17].

Zbog jezičke barijere, sporog protoka naučnih informacija krajem XIX i početkom XX veka, jasne geografske polarizovanosti naučne javnosti i rigidnog stava tadašnjih neuroloških autoriteta, te snažnog nacionalističkog temperamenta, izvan okvira Francuske preovladavao je stav da su mentalne funkcije neoštećene u PB [15].

Nakon zjapa od skoro 50 godina, Mjones [18] 1949. godine upotrebom ograničene, ali sistematizovane baterije neuropsiholoških testova kod 194 bolesnika sa PB objavljuje pionirski rad o depresiji, delirijumu i demenciji. Istraživanja nemotornih simptoma koja su usledila karakteriše nozološka konfuznost usled upotrebe termina “bradifrenija”, “psihička akinezija”, kao nemotornih pandana kardinalnih motornih simptoma PB bradikinezije i akinezije, odnosno “senilna psihoza” i “hostilnost” kao sinonima kognitivnog i afektivnog profila parkinsoničara [15, 19]. Nesistematizovanost saznanja o fenomenologiji nemotornih simptoma PB rezultirala je konceptom “parkinsonog tipa ličnosti”. U pokušaju psihološkog profilisanja autori definišu obolele kao osobe koje su “premorbidno sklone introspekciji, emotivno rigidne, sa visokim stepenom samokontrole, predisponirane ka depresiji” [20]. Nadahnuti opisi koriste deskriptivne termine poput: “uzorni građani”, “verni poštovaoci zakona”, “marljive” i “osobe od poverenja”, ali naglašeno “konzervativne”, “bez avanturističkog duha”, uz “izostanak rizičnog profila ponašanja” u svim sferama života [20].

U prva četiri broja časopisa *Movement Disorder* tokom 1986. godine, nijedan od članaka nije bio posvećen nemotornim simptomima PB. U periodu od 1986. do 2000. godine ukupno je publikovano 250 radova na temu depresije u PB, dok broj publikacija u period od 2005. do 2010. prevazilazi brojku od 1250 radova [12]. Ova istraživanja su dovela do značajno boljeg razumevanja depresije u PB, i ukazala da su depresija, psihoza, anksioznost i kognitivni poremećaji prisutni kod više od 60% bolesnika sa PB, odnosno da polovina bolesnika ima najmanje dva psihijatrijska simptoma u klinički definisanom obliku [21].

Savremenu eru parkinsonologije, po uzoru na motorne podtipove PB, karakteriše definisanje nemotornih podtipova PB [22].

1.2 Parkinsonova bolest i depresija

Procenjuje se da 30% do 70% obolelih u nekom od stadijuma bolesti ispoljava depresivne simptome, što depresiju svrstava u jedan od najčešćih nemotornih simptoma PB [23]. Depresija je čest komorbiditet svih hroničnih bolesti međutim, sva istraživanja pokazuju veću učestalost depresije kod obolelih od PB, ne samo u poređenju sa zdravim osobama iste životne dobe, već i u poređenju sa drugim bolestima koje dovode do komparabilnog poremećaja motorike i otežane pokretljivosti [24].

Mehanizam nastanka depresije u PB nije u potpunosti razjašnjen, a rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na veći broj mogućih patogenetskih mehanizama. Fizička onesposobljenost, reakcija na stresogeni događaj uslovljena doživotnom bolešću, invaliditetom, i socijalna izolacija očigledni su, mogući neposredni uzroci poremećaja raspoloženja kod obolelih od PB [12]. Osim ovoga, degenerativni proces u PB zahvata strukture zadužene za regulaciju afekta, uključujući monoaminergičke i acetilholinergičke neurotransmiterske sisteme čiji je značaj pretpostavljen u patogenezi idiopatske depresije [25]. Konačno, mogući uticaj specifičnih mehanizama koji dovode do pojave depresije kod osoba starije životne dobi, tzv. gerijatrijske depresije, još jedan je od mogućih uzroka pojave depresije kod obolelih od PB [25,26].

Kompleksnost poremećaja afekta u PB ogleda se i u nalazima studija koje sugerišu specifičan klinički profil depresije, kao i heterogenost ispoljavanja korelata depresivnog raspoloženja, kakvi su tuga, anhedonija, anksioznost i apatija u zavisnosti od kliničke forme i stadijuma bolesti [22,27]. Za razliku od brojnih razmimoilaženja i nedoumica u pogledu mehanizama nastanka i kliničke ekspresije, opšte je prihvaćen stav da je depresija vodeći uzrok narušenog kvaliteta života obolelih od PB. Nakon sveobuhvatne analize desetina studija koje su se odnosile na kvalitet života u PB, Schragova [11] slikovito konstatuje da "jedino studije koje nisu uzele u obzir depresiju, nisu pokazale da je ona vodeći uzrok poremećaja kvaliteta života kod obolelih od PB". Konačno, novija istraživanja sugerišu da je depresija faktor rizika za nastanak kognitivnog poremećaja [28,29], brže progresije [30] i kraćeg preživljavanja [31] kod obolelih od PB.

1.2.1 Epidemiologija depresije u PB

1.2.1.1 Učestalost i klinički tok depresije u PB

Tačna incidencija depresije u PB nije poznata i rezultati pet do sada objavljenih studija na ovu temu pokazuju da se incidencija kreće od 2.6% [32] do 13% [33], u zavisnosti od načina selekcije bolesnika i kriterijuma za dijagnozu depresije [25].

Rezltati većeg broja studija koje se odnose na prevalenciju depresije pokazuju divergentne nalaze koji se kreću od 2.7% do preko 90% [23]. Razlozi ovako širokog raspona prevalencije u različim studijama su brojni. Slično nalazima studija koje su ispitivale učestalost depresije udružene sa drugim komorbidnim bolestima, najniža učestalost depresije u PB se beleži u studijama populacionog karaktera [34], suprotno visokoj prevalenciji u studijama sprovedenim na hospitalnim kohortama bolesnika [23]. Studije koje su za dijagnozu depresije koristile *cut-off* skorove na skalama za skorovanje depresije, po pravilu nalaze veću učestalost depresije u poređenju sa istraživanjima u kojima se dijagnoza zasnivala na primeni strukturisanog intervjua, odnosno primeni DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*) kriterijuma. Ukoliko je kao kriterijum za depresiju korišćena major depresija, učestalost depresije je po pravilu manja, u poređenju sa studijama koje su obuhvatale i druge depresivne sindrome [23].

Imajući u vidu napred navedene divergentne podatke učestalosti depresije, kao i preklapanje simptoma depresije i PB, što se posebno odnosi na somatske simptome depresije, Radna grupa Instituta za neurološke bolesti i moždani udar (NINDS) i Nacionalnog instituta za mentalno zdravlje (NIMH) 2006. godine predlaže dijagnostičke kriterijume za dijagnozu depresije u PB, i preporučuje inkluzioni pristup upotrebe DSM IV kriterijuma za dijagnozu idiopatske depresije, odnosno, zanemarivanje DSM IV preduslova o utvrđivanju etiološke veze između simptoma depresije i komorbidne somatske bolesti [35]. Tri godine kasnije Wiliams i saradnici [36] testiraju specifičnost i senzitivnost devet skala za skorovanje depresije u grupi obolelih od PB komparirajući nalaze sa DSM IV kriterijumima, i nalaze da osim nemotornog upitnika UPDRS skale (Unifikovana skala za procenu težine PB) sve ostale pokazuju prihvaljiv stepen senzitivnosti za dijagnozu depresije u PB. Primera radi u slučaju verzije Hamiltonove skale depresije sa 17 pitanja, i pored niskog *cut-off* skora (< 7) koji autori koriste, specifičnost i senzitivnost skale je iznosila 76%, odnosno 77%. U sistematskom

pregledu studija objavljenih do februara 2007. godine, Reijnders i saradnici, nalaze da je srednja prevalencija velike depresivne epizode 17%, distimije 13%, i male depresivne epizode 22%, dok je učestalost "klinički značajnih depresivnih simptoma" iznosila 35% [23]. Rezultati nekoliko skorijih multicentričnih studija potvrđuju ove nalaze, obzirom da su u klinički relevantnom obliku depresivni simptomi prisutni kod 30-35% bolesnika [37-44].

Ispitujući učestalost depresije u zavisnosti od stadijuma PB, Riedel i saradnici [40] u grupi od 1400 bolesnika nalaze veću učestalost depresije u uznapredovalim stadijumima bolesti. Međutim, većina drugih studija ne nalazi veću učestalost depresije u odmaklim stadijumima bolesti [41,43,45], dok skorija istraživanja ukazuju na visoku učestalost depresije i u ranom stadijumu bolesti [44]. Analizom 413 bolesnika Ravina i saradnici [44] dijagnostikuju depresiju kod 13.8% bolesnika u vreme postavljanje dijagnoze PB, odnosno kod dodatnih 11% nakon perioda praćenja od 15 meseci. Interesantan je podatak da je kod depresivnih bolesnika lečenje antiparkinsonom terapijom započeto ranije i sa većom dozom lekova, iako su bili u istom stadijumu bolesti kao i nedepresivni bolesnici. Khoo i saradnici [46] kod 159 bolesnika u ranoj fazi PB nalaze anksioznost kod 42.8%, depresiju kod 37%, i apatiju kod 27.7% bolesnika.

Svega nekoliko studija je longitudinalno ispitalo klinički tok depresije u PB. U prvobitnoj studiji, Starksten i saradnici [28] nalaze da je od 18 bolesnika sa major depresijom njih 10 bilo depresivno i nakon 12 meseci praćenja. Kod 33% je došlo do konverzije u minor depresiju, dok je kod svega 11% došlo do remisije. U nedavnoj studiji, Ravina i saradnici [33] nalaze remisiju kod 47% bolesnika nakon 6 meseci lečenja, a kao negativne prediktore uspešnosti lečenja ističu više skorove na skalama težine depresije, stariju životnu dob i duže trajanje bolesti.

1.2.1.2 Depresija kao faktor rizika za PB

Ishihara i Brayne [47] u sistematskom pregledu istraživanja objavljenih do 2006. godine, nalaze da je u osam od devet studija ustanovljena udruženost između PB i premorbidne depresije. Dizajn analiziranih studija međutim, nije pružao odgovor na pitanje: Da li je depresija prodromalni (premotori) simptom PB, u kom slučaju bi vremenski razmak između početka depresije i PB bio relativno kratak, ili faktor rizika za

PB, kada bi se očekivao decenijski period evolucije depresije pre pojave motornih simptoma PB?

U prilog prve hipoteze govore nalazi istraživanja Jacoba i saradnika [48] koji kod 371 bolesnika sa depresijom, 115 njihovih rođaka i 402 zdrava subjekta ispituju vremensku povezanost između početka PB i depresije. Autori nalaze da je u većini slučajeva dijagnoza depresije prethodila 2 do 5 godina simptomima PB. U prilog depresije kao premotornog simptoma PB govore i nalazi prospektivnog praćenja osoba u opštoj populaciji na antidepresivnoj terapiji, koji ukazuju na prosečnu latencu od 2 godine između početka depresije i motornih simptoma parkinsonizma [49]. Kod 433 patološki potvrđena slučaja PB, O'Sullivan i saradnici [50] retrospektivnom analizom dolaze do podatka da su nemotorni simptomi prethodili simptomima parkinsonizma kod 21% obdukovanih slučajeva, od čega je kod 2.5% dominantan nemotorni simptom bila depresija. Interesantno je da je ova podgrupa bolesnika imala kraće preživljavanje u poređenju sa grupom kod koje se bolest prezentovala motornim simptomima. U skorijoj meta analizi 176 studija publikovanih na temu premotornih simptoma ili faktora rizika za PB, Noyce i saradnici [51] nalaze da poremećaj raspoloženja udvostručava rizik za pojavu PB. Od 11 analiziranih faktora, veći stepen rizika utvrđen je samo za postojanje porodične istorije PB i tremora.

Depresija je pored opstipacije, hiposmije i poremećaja REM faze spavanja jedan od krunskih kliničkih argumenata premotorne faze PB, i potpora Braakove hipoteze [52], prema kojoj patološki proces u PB, bar kada je u pitanju formiranje Levijevih tela započinje u jedrima moždanog stable, pre svih motornom jedru nervus vagusa, monoaminergičkim jedrima *raphe* sistema i *locus coeruleus*.

1.3 Demografsko - kliničke karakteristike depresije u PB

U pogledu uzrasta na početku bolesti, fenotipa motornih i nemotornih ispoljavanja, reakcije na terapiju, sklonosti ka pojavi fluktuacija motornog odgovora i brzine progresije, PB nije uniforman entitet. Depresija je takođe heterogen poremećaj kako u pogledu kliničkih simptoma, tako i demografskih karakteristika bolesnika.

1.3.1 Uticaj demografskih karakteristika PB na ispoljavanje depresije

Većina studija ne ukazuje na uticaj polne distribucije na učestalosti depresije u PB, mada ima studija koje nalaze predominaciju ženskog pola (odnos 2:1) [40, 53]. Oskudna diskusija autora svodi se na konstataciju da veća učestalost depresije kod žena obolelih od PB predstavlja ekstrapolaciju polne distribucije depresije u opštoj populaciji.

Istraživanja uticaja težine motornih simptoma PB na učestalost i težinu depresije pokazuju kontradiktorne rezultate. Preovlađuju nalazi prema kojima ne postoji korelacija između težine i stadijuma PB i depresije [34,54,55]. Međutim, nalazi tri specifično dizajnirane studije na ovu temu ukazuju na nešto veću učestalost depresije kod bolesnika sa težom motornom prezentacijom bolesti, kao i na pozitivnu korelaciju između težine depresije i težine motornih simptoma [39, 56,57].

Starkstein i saradnici [58] prvi sugerišu specifičnu udruženost motornih i psihijatrijskih ispoljavanja u PB. Autori nalaze veću učestalost depresije u podgrupi bolesnika sa akinetsko-rigidnom, u poređenju sa tremorskom formom bolesti, dok je od svih kardinalnih simptoma parkinsonizma težina depresije korelirala jedino sa stepenom bradikinezije. Ista grupa autora u studiji validacije DSM IV kriterijuma za depresiju u PB, nalazi udruženost između težine depresije i težine poremećaja hoda[43]. Lewis i saradnici [59] upotrebom metode grupisanja simptoma (*cluster* analiza) i detaljne analize motornih i nemotornih karakteristika kod 120 bolesnika u ranom i umerenom stadijumu PB, izdvajaju 4 podgrupe: 1) sa ranim početkom bolesti; 2) sa tremorom kao dominantnim simptomom; 3) bez tremora; i 4) sa brзом progresijom bolesti. Depresija je dominirala u podgrupama bez tremora, a kao dodatnu karakteristiku ove podgrupe autori ističu kognitivni, predominantno disegzekutivni deficit. Reijnders i saradnici [60] upotrebom slične metodologije potvrđuju postojanje navedenih podgrupa, i nalaze udruženost depresije, apatije i halucinacija sa formama PB u kojima kliničkom slikom dominiraju poremećaj posturalnosti i hoda (PIGD forma), i hipokinezija (akinetsko-rigidna forma bolesti). Udruženost depresije sa čestim padovima i PIGD podgrupom, ali ne i frizingom potvrđena je i u dve skorije studije [61,62]. Schragova i saradnici [63] takođe nalaze udruženost težine depresije sa PIGD formom, kao i pozitivnu korelaciju između stepena depresije i težine akinezije, ali i tremora.

U studiji Starksteina i saradnika [64] postojala je veća učestalost depresije u podgrupi bolesnika sa motornim komplikacijama dopaminergičke terapije. Međutim, ovakav nalaz može predstavljati odraz veće učestalosti depresije kod bolesnika sa ranim početkom bolesti, kod kojih su i komplikacije motornog odgovora, posebno diskinezije češće. U prilog ove hipoteze govore i nalazi studije Kostića i saradnika [45] o većoj učestalosti depresije u podgrupi bolesnika sa početkom bolesti pre 50. godine (36%), u poređenju 16% učestalosti u grupi kod koje bolest počinje nakon 50. godine. Schragova i saradnici [63] na uzorku od 124 bolesnika ne nalaze udruženost depresije sa učestalošću diskinezija i fluktuacija motornog odgovora.

Na osnovu ovih nalaza, kao i veće učestalost depresije u podgrupi bolesnika kod kojih bolest počinje pre 55. godine, Starkstein i saradnici [64] pretpostavljaju različite patobiološke mehanizme depresije u zavisnosti od podtipa i stadijuma PB. Kao jedan od argumenata validnosti hipoteze ističu udruženost depresije i kognitivne disfunkcije kod bolesnika sa ranijim početkom bolesti, odnosno depresije i smanjenje autonomnosti svakodnevnog funkcionisanja u podgrupi sa klasičnim početkom PB. U prilog heterogenog kliničkog ispoljavanja depresije u zavisnosti od karakteristika PB govore i nalazi veće učestalosti pridružene apatije kod bolesnika sa kasnijim početkom PB, kao i u podgrupi bolesnika bez tremora. Međutim, veći rizik od depresije kod bolesnika sa ranim početkom bolesti nije potvrđen u svim istraživanjima [39,57,59,65]. Primera radi, Schragova i saradnici [63] potvrđuju bimodalnu distribuciju učestalosti depresije u PB sa "pikovima" u ranoj ($H\&Y\leq 1.5$) i kasnoj fazi bolesti ($H\&Y=4$ i 5), ali ne nalaze udruženost depresije i životne dobi u kojoj se prezentuju simptomi parkinsonizma. Međutim, ista grupa autora, u drugačije dizajniranom ispitivanju (*cluster* analiza), nalazi ne samo veću učestalost depresije kod bolesnika sa početkom bolesti pre 55. godine, već i sporiju progresiju bolesti u ovoj podgrupi bolesnika [66].

Ostala istraživanja koja su se odnosila na ispitivanje međuodnosa depresije i brzine progresije PB pokazuju nekonzistentne nalaze. Rezultati tri prvobitne studije ukazuju na bržu progresiju PB u grupi depresivnih, u poređenju sa nedeprisivnim bolesnicima [30,63,64]. U studiji prospektivnog karaktera Huges i saradnici [67], tokom 11 godina praćenja 90 bolesnika sa PB nalaze da je rizik od smrtnog ishoda u grupi depresivnih bolesnika 2.66 puta veći u poređenju sa nedeprisivnim bolesnicima. Rezultati tri skorije studije ne potvrđuju značajan uticaj depresije na brzinu progresije PB [22 59,60].

Ne postoje snažni dokazi u pogledu rizika od depresije u zavisnosti od hemisfere mozga koja je dominatno zahvaćena patološkim procesom. Tri studije nalaze veću učestalost i težinu depresije kod bolesnika sa inicijalnom zahvaćenošću desnih ekstremiteta [68-70]. Međutim, nalaz nije potvrđen u svim, uključujući i skorije, specifično dizajnirane studije [22,71,72].

1.3.2 Klinički profil depresije u PB

Razmatranje kliničkog ispoljavanja depresije u PB možda je najbolje započeti dilemom: Da li je depresija u PB specifičan entitet?

Diskusiju na ovu temu Even i Weintraub [73] započinju epidemiološkim podacima koji upućuju na trostruku kauzalnost depresije i PB: uzgrednu, nespecifičnu i specifičnu.

Prvu podgrupu, uzgredne kauzalnosti čine osobe koje bi od depresije obolele nezavisno od PB. Obzirom na učestalost depresije u populaciji osoba starije životne dobi [74], Weintraub i Even procenjuju da ovoj podgrupi pripada oko 2-4% depresivnih bolesnika sa PB. Procenjuje se da učestalost depresije u hroničnim bolestima nespecifično od etiologije iznosi 8.8% [75]. Imajući u vidu prosečnu učestalost major depresije u PB od 19% [23], autori zaključuje da oko 10% depresivnih bolesnika sa PB čini treću podgrupu, specifične povezanosti depresije i PB, ali i naglašavaju da su i unutar ove podgrupe etiologija i klinička ekspresija depresije heterogeni [73].

Istraživanja specifično usmerena ka profilisanju fenomenologije poremećaja afekta i emocija ukazuju na izvesne kvalitativne razlike između idiopatske i depresije u PB. U jednoj od pionirskih studija na ovu temu Brown i saradnici [30] kod 132 bolesnika sa depresijom i PB nalaze visoku učestalost disforičnog raspoloženja, pesimizma i somatskih simptoma, ali bez propratnog osećaja krivice i samooptuživanja karakterističnih za depresiju u opštoj populaciji. U daljoj razradi ovih nalaza autori primenom Beckove skale depresivnosti porede karakteristike depresije u grupi od 187 obolelih od PB, 100 zdravih ispitanika i 57 bolesnika sa artritisom [76]. Depresivne osobe u različitim grupama ispitanika se nisu značajnije razlikovale u pogledu kardinalnih, emotivnih komponenti depresije, kakvi su neraspoloženje, tuga i plačljivost. Veliku učestalost simptoma fizičke onesposobljenosti i motivacionih faktora

(zabrinutost za fizički izgled, radni elan, poremećaj spavanja, osećaj zamora i zabrinutost za sopstveno zdravlje) u grupi sa parkinsonizmom tumače mogućim uticajem motornih simptoma PB. Međutim, autori ističu da neke od ključnih komponenti depresivnog sindroma nedostaju u grupi obolelih od PB, pre svih negativizam usmeren prema sebi, spoljašnjem svetu i budućnosti, simptome koje Beck definiše kao “kognitivnu trijadu” depresivnosti [77]. Takođe, osećaj krivice, samooptuživanje, osećaj kažnjavanja, kao i smanjen stepen interesovanja za ljude u okruženju, kao egocentrične komponente depresivnih osoba, nisu bili prevalentni u grupi obolelih od PB. Ehrt i saradnici [78] ne nalaze razliku u težini depresije između obolelih od PB i idiopatske depresije, ali ističu manji stepen tuge, anhedonije i osećaja krivice u grupi depresivnih parkinsoničara. Suprotno ovim nalazima Merschdorf i saradnici [79] ne nalaze razlike između profila depresivnosti obolelih od PB i idiopatske depresije u opštoj populaciji.

Relativno mali rizik od samoubistva kod obolelih od PB je u literaturi prihvaćen kao dogma nakon objavljivanja rezultata analize nacionalnog registra SAD, odnosno da je od ukupno 144.364 obolelih od PB starijih od 40 godina učestalost samoubistva bila 10 puta manja od očekivane u opštoj populaciji (0.08 vs 0.8%) [80]. Međutim, nalazi skorijih, specifično dizajniranih studija na ovu temu dovode u pitanje ove rezultate. U studiji praćenja 102 bolesnika tokom 8 godina, mortalitet povezan sa samoubistvom je bio 5.3 veći od očekivanog u Srbiji kod osoba iste životne dobi [81]. U istoj studiji autori nalaze da 22.7% ispitanih bolesnika razmišlja o smrti ili samoubistu, odnosno da 1.6% navodi pokušaj samoubistva. Ovakvi nalazi su u saglasnosti sa skorijom analizom 7 studija mortaliteta u PB, koja beleži 8 samoubistava, odnosno značajno više od 3.2, koliko je očekivani broj analizirane kohorte [82]. Multivarijantna regresiona analiza je ukazala da su depresija, psihoza i osećaj beznadežnosti najvažniji nezavisni prediktori suicidalnih ideja. U eri sve veće primene duboke moždane stimulacije (DMS) u lečenju PB, pojedine grupe istraživača objavljuju prikaze slučajeva i manje serija bolesnika sa učestalim suicidalnim mislima i samoubistvom nakon implantiranja elektroda, pogotovo u subtalamičko jedro [83,84]. Međutim, skorija multicentrična i randomizovana studija ne nalazi veću učestalost suicidalnih misli i samoubistava u grupi lečenih DMS u poređenju sa grupom na farmakoterapiji, bez obzira na poziciju implantiranih elektroda [85].

1.4 Heterogenost afektivnog sindroma u PB

Termini “depresivno raspoloženje”, “depresija”, “klinički značajan depresivni sindrom”, “poremećaj raspoloženja”, “anksiozno-depresivni sindrom” ili “anhedonija” koji se često koriste u razmatranju i istraživanju depresije u PB su neprecizno klinički omeđeni i često odstupaju od preporučenih DSM kriterijuma za dijagnozu major, minor depresije i distimije [86]. U većini istraživanja problem depresije u PB se sagledava kao poremećaj globalnog afektivnog stanja, bez uvida u precizniju fenomenologiju i kategorizaciju poremećaja afekta. Primera radi, anksioznost, odnosno njeni psihološki korelati i simptomi disfunkcije autonomnog nervnog sistema nisu uvršteni u DSM IV dijagnostičke kriterijume za dijagnozu depresije. Sa druge strane detektovani profil depresije u PB sa visokim stepenom anhedonije i gubitka interesa mogu biti posledica fizičke onesposobljenosti, ali i odraz apatije kao zasebnog konstrukta poremećaja afekta. Konačno, istraživanja patobiološkog supstrata depresije, anksioznosti i apatije ukazuju na odvojen patofiziološki mehanizam ovih entiteta, a skorije preporuke sugerišu specifičan terapijski pristup podentitetima “depresivnog raspoloženja” [12].

1.4.1 Međudnos depresije i anksioznosti

Za razliku od depresije mali broj radova je specifično usmeren na ispitivanje karakteristika, učestalosti i kliničkog korelata anksioznosti u PB. U istraživanju Browna i saradnika [41] na 513 bolesnika učestalost izražene anksioznosti i depresivnosti iznosila je 22%, odnosno 13%, dok je umeren stepen anksioznosti i depresivnosti identifikovan kod dodatnih 23%, odnosno 22% bolesnika. Negre-Pages i saradnici [39] u grupi od 450 bolesnika nalaze simptome anksioznosti kod 51% bolesnika, od čega je kod 27% anksioznost bila izražena. Veća učestalost anksioznosti bila je povezana sa postojanjem depresije međutim, kod 33% bolesnika anksioznost je bila izolovani poremećaj. Autori nalaze udruženost između anksioznosti i ženskog pola, ranijeg početka PB, lošeg kvaliteta sna i lošeg kvaliteta života.

Posredni podaci iz studija koje su se primarno odnosile na istraživanje depresije, ukazuju na predominaciju anksioznosti kod bolesnika sa akinetsko-rigidnom, kao i PIGD formom PB [39, 58,72]. Specifični podaci o evoluciji i progresiji anksioznosti u PB

nedostaju, a rezultati samo jedne studije nisu pokazali povezanost između anksioznosti i lateralizacije simptoma parkinsonizma [87]. Tri studije nalaze povezanost anksioznosti sa ranim početkom PB [39, 87-90] i komplikacijama motornog odgovora [39,87,89,90].

U specifično dizajniranoj studiji Burn i saradnici [22] na osnovu skorova na skalama depresivnosti i anksioznosti grupišu 513 bolesnika u sledeće podkategorije: a) anksiozno-depresivnu (8.6%); b) depresivnu (9%); c) anksioznu (22%); i d) grupu sa niskim stepenom psihijatrijske simptomatologije (60.4%). Autori potom porede podgrupe u zavisnosti od demografskih parametara, motornih karakteristika, stepena poremećaja kvaliteta života i brzine progresije bolesti. Ukratko, rezultati studije ukazuju na: 1) veću učestalost izolovane anksioznosti, ali ne i depresije kod bolesnika kod kojih bolest počinje pre 55. godine života; 2) udruženost izolovane depresije sa podgrupom u kojoj bolest počinje nakon 55. godine života; 3) udruženost PIGD i netremorske forme bolesti sa višim skorovima na skalama depresije; 4) veću učestalost sve tri podkategorije psihijatrijskih ispoljavanja sa PIGD i netremorskom formom bolesti; 5) teži stepen depresije i anksioznosti u grupi bolesnika sa frizingom i poremećajem hoda; 6) veći stepen depresije i anksioznosti u grupi bolesnika sa fluktuacijama motornog odgovora. Na osnovu nalaza logističke regresione analize autori nalaze da su: frizing i fluktuacije motornog odgovora prediktori težine depresije, a raniji početak i brža progresija bolesti prediktori težine anksioznosti. U pogledu psihijatrijskih subkategorija, prediktori anksiozno-depresivnog podtipa su rani početak bolesti, poremećaj hoda i motorne fluktuacije, u slučaju izolovane anksioznosti to su rani početak bolesti, PIGD forma i motorne fluktuacije, dok je PIGD forma jedini prediktor izolovane depresije. Kognitivni poremećaj se pokazao kao snažan prediktor depresije, ali ne i anksioznosti. I pored činjenice da korišćena statistička analiza ne dozvoljava izvođenje eksplicitnih zaključaka i uzročno-posledičnih veza, rezultati studije u najmanju ruku ukazuju da značajan broj obolelih od PB pati o izolovane anksioznosti, kao i na preklapanje, ali ne i istovetnost različitih parametara PB udruženih sa ova dva moguće zasebna entiteta poremećaja afekta. U narednom saopštenju na istoj grupi bolesnika detaljnije se ispituju karakteristike navedenih podgrupa i navodi da u podgrupi sa izolovanim anksioznim poremećajem (podgrupa c), koji se klinički ispoljava slično idiopatskom generalizovanom anksioznom poremećaju (osećaj napetosti, razdražljivosti, paničnih ataka, straha i pratećih autonomnih simptoma), dominira

ženski pol, raniji početak bolesti i veće doze antiparkinsonskih lekova. Drugu pogrupu pacijenata sa izolovanom depresijom karakteriše visok stepen kognitivnih poremećaja, simptomi anhedonije, smanjenog interesovanja i autori je definišu kao mogući "apatično-depresivni" podtip depresije. U ovoj grupi je najmanji broj bolesnika imao tremorsku formu bolesti [41].

1.4.2 Međudnos depresije i apatije u PB

Studija validacije primenljivosti DSM IV kriterijuma za dijagnozu depresije u PB čini se kao dobra polazna osnova razmatranja ove teme. Upotrebom preporučenog strukturisanog upitnika (SCID) Starkstein i saradnici [43] nalaze tužno raspoloženje kod 55% od 173 analizirana bolesnika. Međutim, kod 8% od 52 bolesnika sa karakteristikama major depresije, i 33% od 18 bolesnika sa minor depresijom, nije bilo prisutno tužno raspoloženje, već se dijagnoza bazirala na gubitku interesovanja i osećaja zadovoljstva. Posmatrano sa druge strane, gubitak interesovanja je bio prisutan kod 61% bolesnika sa tužnim raspoloženjem, ali i kod 19% bolesnika koji svoje raspoloženje nisu okarakterisali kao tužno. Osim ovoga, u grupi bolesnika koji nisu ispoljavali tužno raspoloženje njih 4% je ispunjavalo kriterijum za dijagnozu depresije i distimije prema DSM IV kriterijuma, koju autori označavaju kao "maskirana depresija", dok je kod 20% postojala "subsindromska depresija", odnosno tužno raspoloženje koje nije ispunjavalo DSM kriterijum za bilo koji od depresivnih sindroma.

Apatija se definiše kao gubitak motivacije, interesovanja, i izostanak ulaganja napora u obavljanju svakodnevni aktivnosti, zatim nedostatkom intelektualnog interesa i inicijative u pogledu ličnih i socijalnih relacija, i indeferentnošću, odnosno zaravnjenjem afekta [91,92]. Do 90.-tih godina prošlog veka apatija je razmatrana dominantno kao jedan od simptoma poremećaja afekta ili mišljenja, odnosno deo kliničkog ispoljavanja depresije i šizofrenije [27].

Robert Marin [91] 1991. godine prvi izdvaja "sindrom apatije" kao zaseban poremećaj, koji se može ispoljiti nezavisno od depresivnog sindroma, i definiše ga kao primarni poremećaj motivacije koji se može ispoljiti u tri neuropsihološka domena: a) bihevioralni domen koji podrazumeva izostanak ulaganja napora, gubitak inicijative i smanjenje produktivnosti u obavljanju ciljanih radnji; b) kognitivni aspekt apatije se

odnosi na izostanak interesa za sticanje novih iskustava, nedostatak planova i ciljeva, kao i gubitak interesa za sopstvene probleme; c) emotivni domen se ispoljava kao zaravnjenje afekta, odnosno emotivna indiferentnost uz izostanak reakcije na značajna životna dešavanja. Marin konstruiše skalu za skorovanje težine apatije (Skala evaluacije apatije - AES), koja je i danas, uz manje modifikacije u širokoj upotrebi [93]. Pod apatijom se podrazumeva gubitak motivacije koji nije nastao usled intelektualnog osiromašjenja, demencije, akutne emotivne reakcije, kvantitativnog ili kvalitativnog poremećaja stanja svesti [27].

1.4.2.1 Učestalost apatije u PB

Samo godinu dana nakon objavljivanja Marinove skale za evaluaciju apatije Starkstein i saradnici [94] prilagođavaju i validiraju skalu za upotrebu kod bolesnika sa PB (Skala apatije (SA) sa 14 pitanja). U svom pionirskom radu autori beleže apatiju kod 32% obolelih od PB, od čega je kod 12% apatija bila izolovani sindrom, odnosno nije bila praćena depresijom. U različito dizajniranim studijama koje su usledile, učestalost apatije iznosila je od 13.9 % do 70%, sa srednjom prevalencijom od 35% [27, 95-98].

Kirsch-Darrow i saradnici [99] beleže apatiju kod 51% (41/80) obolelih od PB, odnosno kod 28.8% kao izolovani sindrom. Kombinujući rezultate dobijene na Skali apatije sa nalazima na Bekovoj skali depresivnosti autori definišu četiri grupe bolesnika: sa izolovanom apatijom, izolovanom depresijom, sa preklapanjem dva entiteta i podgrupu sa dominantno somatskim simptomima. Autori predlažu kliničke karakteristike koje razlikuju apatiju i depresiju. Prema njihovom konceptu depresiju karakteriše dominantno osećaj tuge, samokrivice i samooptuživanja, dok se apatija pre svega ispoljava nedostatkom inicijative i napora, bez negativnih misli usmerenih ka sebi ili proceni određenog događaja i situacije [99]. U radu Starksteina i saradnika 35% bolesnika sa apatijom je imalo pridruženu depresiju, 8% konkomitantnu demenciju, dok su kod 48% demencija i depresija bili udruženi sa apatijom, odnosno samo 3% bolesnika je imalo izolovanu apatiju [100].

Studija četvorogodišnjeg prospektivnog praćenja obolelih od PB pokazala je da godišnja incidencija apatije iznosi 12.3%, tako da je na kraju perioda praćenja više od 60% bolesnika ispoljavalo simptome apatije [101].

1.4.2.2 Dijagnostički kriterijumi i klinički korelati apatije u PB

Skoriji izveštaj Komiteta za procenu apatije i anhedonije u PB, Udruženja za nevoljne pokrete (MDS – *Movement Disorder Society*) [102], preporučuje upotrebu Skale Apatije [94] za procenu i skorovanje apatije kod bolesnika sa PB. Preporučuje se procena bolesnika tokom “ON” perioda i tzv “inkluzioni” pristup upotrebe skale, odnosno skorovanje svih simptoma bez obzira na potencijalnu mogućnost preklapanja simptoma apatije i motornih simptoma PB. Skor veći od 14 na Skali apatije je predložen kao “cut-off” skor, ali Komitet naglašava limitiranost upotrebe cut-off skorova za postavljanje dijagnoze apatije i preporučuje upotrebu specifičnog Strukturisanog Kliničkog Intervjua za Apatiju, originalno dizajniranog za obolele od Alchajmerove bolesti, ali validiranog za upotrebu i u PB [103].

Svega nekoliko studija se bavilo istraživanjem demografskih i specifičnih kliničkih korelata apatije u PB. Tri studije pokazuju veću učestalost apatije kod muškaraca obolelih od PB [95,97,104], ali ovaj nalaz nije potvrđen u svim istraživanjima [105,106]. U nekoliko studija postojala je udruženost apatije u PB sa nižim stepenom edukacije, dužim trajanjem bolesti i primenom većih doze l-dope [95-97], ali i ovi nalazi nisu potvrđeni u svim istraživanjima [99,104].

Skorija studija Pedersena i saradnika [95] ukazala je na visoku učestalost apatije u ranoj fazi PB, odnosno pre razvoja relevantne motorne onesposobljenosti, ukazujući na značaj nedopaminergičkih mehanizama u nastanku apatije. U studiji četvorogodišnjeg praćenja autori nalaze da su prisustvo demencije na početku perioda praćenja, brža progresija dizatrije i aksijalnih simptoma parkinsonizma nezavisni faktori rizika za pojavu apatije [101]. Dujardian i saradnici [106] u grupi nedementnih i nedepresivnih bolesnika nalaze veću učestalost i težinu kognitivnog deficita kod apatičnih u poređenju sa bolesnicima bez apatije i sugerišu da apatije može biti prediktivni faktor kognitivnog osiromašenja obolelih od PB.

U većem broju studija bolesnici sa apatijom, bez depresije i demencije beležili su lošija postignuća na testovima prostornog planiranja, kognitivne fleksibilnosti i drugih egzekutivnih funkcija [94, 95,104, 107].

U nedavno objavljenoj studiji Martinez-Horta i saradnici [108] upotrebom ekstenzivne baterije neuropsiholoških testova, testiraju neuropsihološki profil u grupi od 37 bolesnika sa PB, od čega je kod 20 utvđeno postojanje izolovane apatije. Autori

nalaze da apatični bolesnici sa PB ispoljavaju: a) lošija postignuća na testovima procene frontalnih egzekutivnih funkcija; b) lošija postignuća na testovima procene kognitivnih funkcija; c) normalna postignuća na testovima koji procenjuju racionalnost pri donošenju odluka (*Iowa gambling test*), na kojima su interesantno, neapatični bolesnici imali lošija postignuća. Autori iznose hipotezu prema kojoj se u osnovi podrugepe obolelih od PB sa apatijom nalazi bazično izraženiji i prostorno ekstenzivniji patološki proces, koji pored nigrostrijatnog, zahvata i mezo-limbički dopaminergički sistem. Izraženiji stepen transmitterskog deficita nigro-strijatnog dela dopaminergičkog sistema dovodi do većeg stepena disfunkcije sa njim povezanog dlPFC, i posledičnog disegzekutivnog sindroma. Deficit dopamina u nivou mezo-limbičkog puta je prema ovoj hipotezi verovatan uzrok apatije sa jedne, odnosno "protektivni" činilac za ispoljavanje predoziranja ovog dela dopaminergičkog sistema čime se prevenira pojava poremećaja kontrole impulsa i elemenata rizičnog ponašanja. Lošija postignuća na testovima verbalne memorije i fluentnosti kod nedementnih bolesnika autori tumače kao znak subkliničkih, ali evidentnih kognitivnih problema u podgrupi apatičnih bolesnika sa PB, u čijoj osnovi se verovatno nalaze nedopaminergički mehanizmi.

1.4.2.3 Terapija apatije u PB

Aktuelno, ni jedan lek nije zvanično preporučen za lečenje apatije kako u opštoj populaciji, tako i kod obolelih od PB.

Czernecki i saradnici [109] analizirajući efekat l-dope na motivaciju kod 23 nedementna i nedepresivna bolesnika sa PB pokazuju da primena l-dope može poboljšati stepen motivacije. Ista grupa autora sugerise mogući pozitivan efekat agoniste dopaminskog receptora ropinirola na simptome apatije nastale nakon duboke moždane stimulacije subtalamičkog jedra (STJ) kod 8 bolesnika sa PB [110]. Skorija meta-analiza randomizovanih, duplo-slepih i placebom kontrolisanih studija sa pramipeksolom identifikovala je 7 studija (sa ukupno 1296 bolesnika) koje ukazuju da pramipeksol ispoljava pozitivan simptomatski efekat na raspoloženje i poremećaj motivacije kod nedepresivnih bolesnika sa PB [111]. U nedavnoj studiji Thobois i saradnici [112] ukazuju da piribedil, novi, selektivni agonista D2/D3 receptora dovodi do poboljšanja skora apatije za 34,6% u poređenju sa 3% poboljšanja u grupi na

placebu. Pored toga broj bolesnika kod kojih nisu postojali simptomi apatije nakon 12 nedelja lečenja bio je značajno veći u grupi lečenih aktivnom supstancom (47.4 vs 16.7%).

U randomizovanoj studiji, primena atomoksetina, selektivnog inhibitora preuzimanja noradrenalina nije dovela do poboljšanja depresije i apatije [113]. U nedavno objavljenoj multicentričnoj, placebo kontrolisanoj i randomizovanoj kliničkoj studiji ispitivana je efikasnost rivastagmina na težinu kliničkog ispoljavanja apatije kod 30 bolesnika sa PB lečenih optimalnom dopaminergičkom terapijom [114]. Nakon 6. meseci primene rivastigmina u dozi od 9.5 mg/dan autori beleže redukciju skora na skali apatije za 81% u grupi lečenih rivastigminom u poređenju sa 25% u grupi bolesnika na placebo. Sumirajući nalaze prethodnih istraživanja, kao i nalaze pomenute studije, autori sugerišu da gledano sa stanovišta neurohemijske osnove postojanje najmanje dve podgrupe apatičnih bolesnika u PB. U prvoj, "dopaminergičkoj" grupi apatija nastaje kao posledica hipodopaminergičkog stanja u regionima ventralnog strijatuma i sa njim povezanih kortikalnih limbičkih struktura. Drugu "holinergičku" grupu bolesnika čine bolesnici kod kojih apatija nastaje usled poremećene holinergičke neurotransmisije u nivou kognitivnih i limbičkih strijato-frontalnih petlji.

1.5 Morfološki supstrat depresije

I pored činjenice da je godišnja prevalencija depresije u opštoj populaciji 6%, a sveukupni rizik oboljevanja od depresije tokom života veći od 16%, kao i da je depresija vodeći uzrok onesposobljenosti u opštoj populaciji, do poslednjih petnaest godina se vrlo malo znalo o patogenezi depresije i poremećaja afekta uopšte. Obzirom da depresija nije povezana sa makroskopskim patološkim promenama mozga, kao i da relevantan animalni model spontane, rekurentne depresije ne postoji, tek je razvoj neurovizuelizacionih tehnika omogućio *in vivo* istraživanja anatomije, fiziologije i neurohemije depresije [za revijski pregled literature videti reference 115 i 116].

Početna istraživanja 70. i 80. –ih godina prošlog veka su identifikovala amigdale, hipokampus i ostale strukture tzv. „limbičkog sistema“ kao ključne strukture za regulaciju emocija kod ljudi. Sa razvojem tehnika ispitivanja aksonalnog transporta postalo je jasno da sistem kontrole emocija obuhvata i strukture prefrontalnog

korteksa, zatim ventralne delove strijatuma i paliduma, medijalne regione talamusa, periakveduktalnu sivu masu i monoaminergička jedra moždanog stabla [117].

Rastući broj, ne retko kontradiktornih studija koje se odnose na morfološke i patobiološke mehanizme depresije kao imperativ nameće pravilnu interpretaciju dobijenih rezultata. Početni korak u ovom procesu je razumevanje anatomske mreže moždanih struktura uključenih u kontrolu emocija.

1.5.1 *Neuronalni model kontrole emocija*

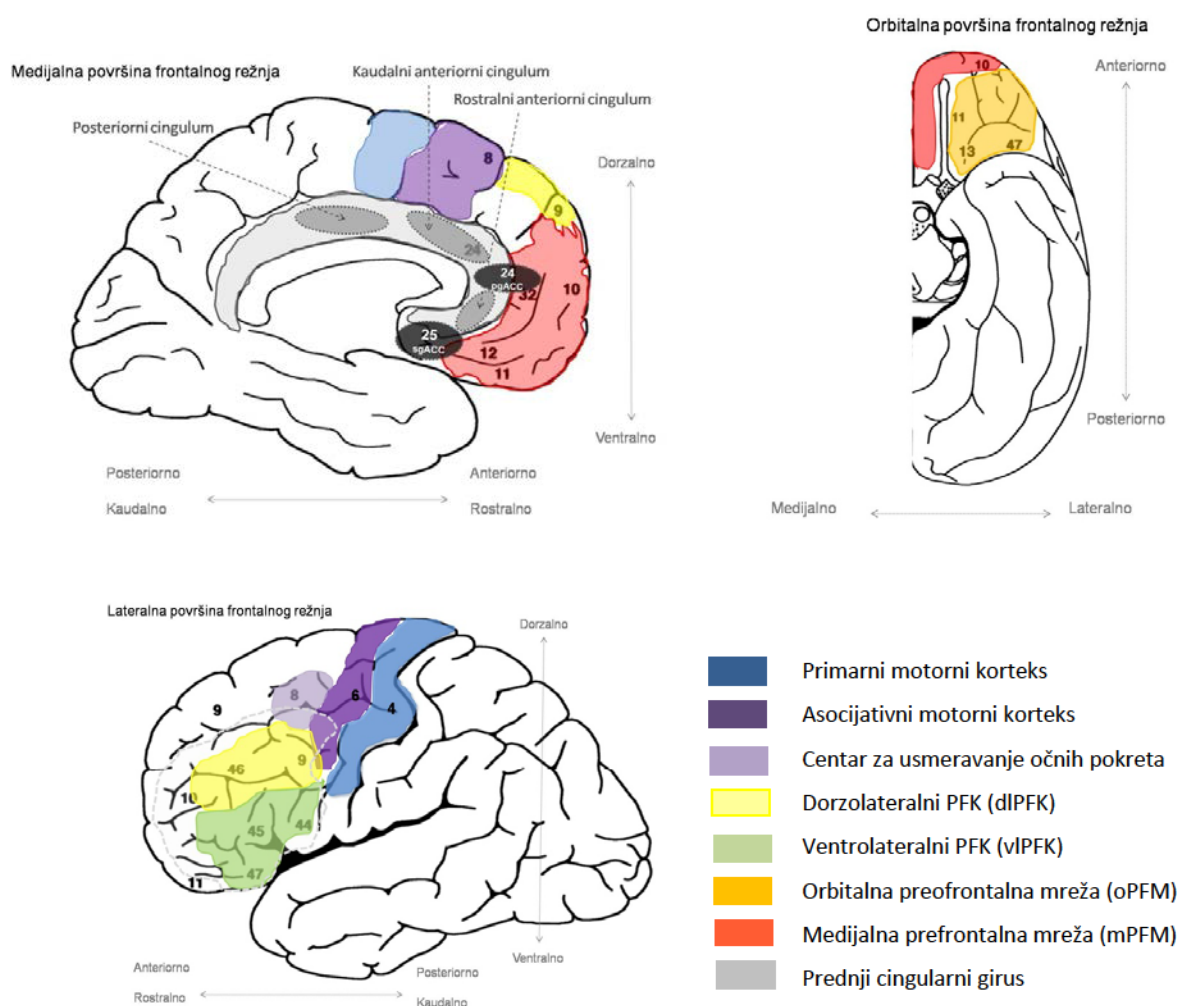
1.5.1.1 Osvrt na anatomiju prefrontalnih kortikalnih regiona i subkortikalnih struktura uključenih u kontrolu emocija

Region prefrontalnog korteksa (PFK) podrazumeva delove frontalnog režnja smeštene anteriorno u odnosu na primarna, asocijativna motorna polja i centra za kontrolu očnih pokreta, odnosno rostralno od Brodmanovih areja (BA) 4,6 i 8 (Slika 1). Anatomski, PFK se deli na deo koji se nalazi na konveksitu mozga, odnosno *lateralni PFK* (BA 9,10,11, 44, 45,46,47), zatim *orbitalni ili ventralni PFK* (BA 10,11,13,47) i *medijalni PFK* (BA 9, 10, 11, 14, 32), koji obuhvata i strukture prednjeg cingulatnog korteksa (ACC), odnosno njegov kaudalni i rostralni deo (BA 24, 25) [118-120].

Sa stanovišta funkcionalne anatomije i povezanosti sa drugim moždanim strukturama, PFK se može podeliti u dve izdvojene, ali međusobno povezane celine: *medijalnu i orbitalnu prefrontalnu mrežu*. Medijalna prefrontalna mreža (mPFM) podrazumeva najveći deo struktura na medijalnoj površini PFK, uključujući i subgenualni deo ACC (sgACC) (ali ne i pregenualnog dela cinguluma - pgACC, BA 24), zatim delove medijalne ivice orbitalnog PFK, kao i dorzalni deo lateralne površine PFK, označen kao dlPFK (BA 9 i 46). Orbitalna prefrontalna mreža (oPFM) pored centralnih delova ventralne površine PFK (BA 11,13,47) obuhvata i ventrolateralni deo lateralne površine PFK (vlPFK), kao i pregenualni deo ACC (pgACC, BA 24) [117,120,121].

oPFM zahvaljući funkcionalnoj povezanosti sa primarnim senzitivnim, senzomotornim i senzorijskim poljima temporalnih, frontalnih i parijetalnih režnjeva, kao i delovima olfaktornog i gustatornog korteksa predstavlja deo šireg sistema

odgovornog za afektivno procesuiranje i procenu značaja različitih senzitivnih i senzorijskih signala, kao i za anticipaciju nagrade [117,121,122].



Slika 1. Morfološka i funkcionalna organizacija frontalnog režnja [prema referencama 117,120,122]

mPFM pored pomenutih kortikalnih struktura podrazumeva amigdale, delove posteriornog cingulatnog korteksa, ventralne delove strijatuma, mediodorzalno jedro talamusa, hipotalamus i monoaminergička jedra moždanog stable, i uključena je u modulaciju visceralnih, autonomnih i endokrinih funkcija u vezi sa emotivnim stimulusima, kao i višu kontrolu regulacije emocija i raspoloženja. U okviru strijatuma, amigdaloidne projekcije su dominatno usmerene ka *nucleus accumbensu* (NA), i manjim delom ventralnom putamenu i medijalnom kaudatusu. Sa druge strane bogata neuronska mreža povezuje amigdale sa delovima mPFK rostralno i ventralno od kolena

korpusa kalozuma, odnosno poljima BA 24 i BA 25. vLPFK je filogenetski mlađi deo oPFM, sa prevashodno inhibitornom ulogom na strukture amigdala, koju Langle [123] slikovito opisuje kao “misliti o, pre negoli osećati emocije”.

Amigdale su povezane recipročnim vezama sa obe pomenute mreže, ali intenzivnije sa mPFM, pre svega rostralnim i ventralnim delom regiona kolena korpus kalozuma, i posteriornim cingulatnim korteksom [117,121] (Slika1). Važno je istaći da su i NA i druge strukture bazalnih ganglija (BG) kao deo mPFM dominantno povezane sa pre i subgenualnim delom prednjeg cingulatnog korteksa [117,120].

Sumirajući nalaze dosadašnjih saznanja Phillips i saradnici [121] zaključuju da je medijalni neuronski sistem PFK zadužen za identifikaciju emocija, percepciju nagrade i posredovanju prilikom automskog odgovora na emotivno stanje, dok se u orbitalnom neuronskom sistemu odvija kontrola kognitivnih procesa selektivne pažnje, planiranja, nadgledanja, i voljne regulaciju usmerenog ponašanja u zavisnosti od afektivnih doživljaja.

Serijski paralelnih frontalno-subkortikalnih neuronskih petlji povezuje frontalne i prefrontalne regione kore mozga sa subkortikalnim strukturama kakvi su strijatum, globus palidus i talamus. U zavisnosti od funkcije i ishodišnog regiona frontalnog režnja definisano je pet frontalno-subkortikalnih neuronskih petlji: 1) motorna petlja poreklom iz suplementarne motorne areje (SMA) frontalnog režnja; i 2) okulomotorna petlja iz frontalnih polja zaduženih za kontrolu očnih pokreta (BA 6), uključene su u kontrolu motorike i očnih pokreta, dok su 3) dorzolateralna prefrontalna; 4) orbitofrontalna; i 5) prednja cingulatna petlja zadužene za kontrolu egzekutivnih funkcija, ponašanja, motivacije i kontrolu emocija [124,125,126].

Prema klasičnom konceptu, tokom prolaska kroz strukture BG putanje pojedninačnih neuronskih petlji segregiraju, odnosno ostaju anatomske razdvojene. Tako se petlja poreklom iz dLPFK (BA 9 i 10) projektuje prema dorzolateralnom delu kaudatusa, odnosno iz OFK (BA 10 i 11) ka ventralnim delu strijatuma, dok se projekcije iz prednjeg cingulatnog korteksa (ACC-BA 24) projektuju prema strukturama medijalnog strijatuma i NA. Svaka od neuronskih petlji sadrži dva definisana puta: *direktni* put, koji povezuje odgovarajuće delove strijatuma sa kompleksom unutrašnjeg dela globusa palidusa (GPi) i retikularnog dela supstancije nigre (SNpr), i *indirektni* put koji se preko eksternog dela globusa palidusa (GPe), projektuje prema subtalamičkom jedru (STJ), a tek potom u kompleks GPi/SNpr. Aktivnost direktnog i indirektnog puta

modulira se dopaminergičkim uticajem vlaknima koje potiču iz SNpc i ventralne tegmentalne areje (VTA). Oba puta se projektuju prema talamusu, s tim što je neto uticaj na aktivnost talamusa suprotan, odnosno ekscitatoran u slučaju aktivacije direktnog, a inhibitoran u slučaju aktivacije indirektnog puta [126].

Zahvaljujući savremenim tehnikama strukturne i funkcionalne MR mozga kao i pozitronske emisije tomografije (PET), poslednjih godina definisana je preciznija uloga navedenih struktura i funkcionalnih sistema u kontroli emocija i nastanku depresije.

1.5.2 Morfološki supstrat depresije u opštoj populaciji

1.5.2.1 Nalazi neurovizuelizacionih studija

Studije sa MR pokazuju abnormalnosti u obe pomenute preže PFK, iako se mPFM i sa njom povezane strukture konzistentnije dovode u vezu sa regulacijom afekta i depresijom [117,127]. Različito dizajnirane studije sa upotrebom MR nalaze hipotrofiju više različitih delova PFK [128,129], uključujući i OFK [130], i subgenualnih delova ACC [131,132], hipokampusa [133,134], putamena [135], kaudatusa [136], i amigdala [137].

Istraživanja uz pomoć metoda funkcionalnog neuroimidžinga pokazala su poremećaj metabolizma u više, različitih frontalno-limbičkih struktura.

Smanjenje metabolizma zabeleženo je u medijalnom PFK i dlPFK [138-140], dok Drevets i saradnici [141] beleže specifično povećanje metabolizma u regionu vlPFK. Studije sa upotrebom različitih paradigmi testova zasnovanih na evaluaciji nagrade i kazne pokazuju divergentne rezultate u zavisnosti od korišćenog testa. Elliott i saradnici [142] nalaze povećanu aktivnost rostralnog dela ACC i OFK tokom doživljaja negativnih emotivnih stimulusa, dok dve studije koje su usledile beleže specifično sniženu aktivnost u projekciji rostralnog dela ACC [132,140].

Za razliku od redukcije metabolizma u kortikalnim regiona mPFM, metabolička aktivnost amigdala je bazično povećana kod osoba sa major depresijom [143], što je na prvi pogled kontradiktoran podatak obzirom na smanjenje volumena amigdala kod depresivnih osoba [137]. Međutim, amigdale pokazuju specifičnu aktivnost u zavisnosti od primenjenog stimulusa, pa je tako aktivnost povećana u odgovoru na tužne stimuluse

kod depresivnih osoba, odnosno smanjena pri izlaganju pozitivnim stimulusima [144]. Kod zdravih osoba, kao i nakon uspešne terapije antidepresivima, aktivnost amigdala se povećava nakon izlaganja pozitivnim stimulusima [141,144, 145]. Važno je napomenuti da je promena aktivnosti amigdala praćena konkomitantnim promenama aktivnosti pgACC, dlPFC i posteriornog cinguluma [117]. Povećan metabolizam u predelu insule i subgenualnog dela ACC zabeležen je i kod zdravih dobrovoljaca tokom indukcije tužnog raspoloženja, uz istovremenu redukciju protoka krvi u predelu dlPFC [145]. Remisija depresivnog raspoloženja praćena je povećanjem metabolizmom u projekciji dlPFC, vmPFC i delovima ACC [138,140,145-147].

Hiperaktivnost sgACC se beleži kod osoba koje nisu depresivne prilikom izlaganja tužnim stimulusima, i pretpostavlja se da dominantno učestvuje u percepciji i regulaciji disforičnih emocija. sgACC je region mPFC čija aktivnost pokazuje najveći stepen pozitivne korelacije sa težinom depresije, dok inverzna korelacija aktivnosti vlPFC sugeriše adaptivnu ili kompenzatornu ulogu u patogenezi depresije [117,142,143]. Povećanje protoka u pgACC beleži se kod zdravih osoba tokom indukcije stimulusa koji podrazumevaju nagradu, dok je kod depresivnih osoba aktivnost pgACC redukovana tokom paradigmi testova uslovljenih nagradom. Interesantno je da bazična aktivnost pgACC kod depresivnih osoba predisponira terapijski efekat antidepresivne terapije, obzirom da depresivne osobe sa bazično povećanom aktivnošću pgACC pokazuju veću verovatnoću postizanja remisije [147-149].

Sumirajući pomenute nalaze, Philips i saradnici [121] zaključuju da povećana aktivnost amigdala, ventralnog strijatuma i delova medijalnog prefrontalnog korteksa nastaje kao posledica reakcija na stimulse koji uzrokuju negativne emocije, dok se hipoaktivnost ventralnog strijatuma kod depresivnih osoba beleži u studijama koje su koristile paradigmu pozitivnog stimulusa. Ovakve nalaze autori tumače sklonošću depresivnih osoba ka selektivnoj percepciji negativnih, odnosno zanemarivanju pozitivnih emocija i nagradnih stimulusa.

Maybergova i saradnici [150-154] ukazuju na značaj aktivnosti struktura rostralnog dela ACC i pripadajuće bele mase subgenualnog regiona mPFC na modulaciju raspoloženja i formulišu hipotezu koja bar delom objedinjuje nalaze prethodno navedenih istraživanja. Naime, povećana aktivnost rostralnog dela ACC i pripadajućih subgenualnih delova medijalnog dela PFC (BA 25) se prevashodno beleži prilikom doživljaja tužnih emocija kod zdravih osoba, odnosno kao bazičan nalaz kod obolelih od

depresije. Interesantno je da od aktivnosti zone BA25 zavisi i odgovor na antidepressivnu terapiju. Preciznije, povećana aktivnost pomenutih regiona se beleži tokom doživljaja tužnih emocija, dok nakon prestanka stimulusa dolazi do normalizovanja aktivnosti. Specifično dejstvo antidepressivne terapije ogleda se u pojavi hipoaktivnosti areje BA 25. Interesantno je da je hipoaktivnost subgenualnog dela mPFC zabeležena kako nakon hronične upotrebe fluoksetina kod bolesnika sa idiopatskom major depresijom, tako i u fazi remisije depresije udružene sa PB [145,151]. Autori istuču da je i u grupi depresivnih bolesnika kod kojih je remisija postignuta upotrebom placeba takođe zabeležena smanjena aktivnost polja BA 25. Kao dokaz svoje hipoteze Maybergova i saradnici upotrebom metode DMS sa elektrodama plasiranim u subgenualni region rostralnog dela PCG, postižu dugotrajnu remisiju kod četiri od šest bolesnika [155].

Smanjenje volumena struktura ACC kao proces uslovljen starenjem zabeležen je i kod osoba sa dijagnozom gerijatrijske depresije [156]. Skorija studija upotrebom metode *diffusion-weighted imaging* MR (DWI-MR) specifično usmerene na detekciju integriteta bele mase mozga ukazuju na abnormalnosti kortikalno-subkortikalne bele mase prefrontalnih regiona i kod mlađih odraslih osoba sa depresijom [157].

U meta analizi neurovizuelizacionih studija kod bolesnika sa major depresijom publikovanih do 2008. godine, Fitzgerald i saradnici [158] izdvajaju dva sistema od značaja za patofiziologiju depresije. Prvi, koji obuhvata dlPFC i prednji cingulatni korteks, koga karakteriše hipoaktivnost tokom aktivne epizode depresije, odnosno normalizovanje aktivnosti u uslovima remisije, i drugi prevashodno lokalizovan u medijalnim prefrontalnim regionima koji pokazuje hiperaktivnost tokom stanja depresije, i normalizovanje aktivnosti pod dejstvom antidepressivne terapije. Analiza podržava koncept povećane aktivnosti sistema odgovornog za procesuiranje i doživljaj emocija (amigdaloidna jedra i dmPFC), odnosno snižene aktivnosti sistema zaduženog za kognitivnu regulaciju emocija (dlPFC).

1.5.2.2 Neuropatološki korelat major depresije

Na relevantnosti nalaza neurovizuelizacionih studija kod bolesnika sa major depresijom ukazuje i značajno preklapanje sa nalazima *post mortem* studija koje nalaze

hipotrofiju sive mase regiona prefrontalnog režnja, ali i redukciju volumena struktura subgenualnog dela ACC, posteriornog dela OFK, zatim subikuluma, CA1 regiona hipokampusa, nukleusa akumbensa u poređenju sa nalazom kod osoba koje tokom života nisu bolovala od depresije. Histopatološka analiza pomenutih promena ukazuje da je redukcija volumena pre svega uslovljena redukcijom broja glijalnih ćelija, dominantno oligodendrocita bez ekvivalentne degeneracije neurona [za pregled literature videti reference 117 i 159] .

1.5.3 Neuroanatomski korelat depresije kod PB

Upotreba neurovizuelizacionih metoda omogućava *in vivo* izučavanje strukturnih i funkcionalnih korelata patološkog procesa u PB, kao i korelaciju specifičnih promena sa kliničkim parametrima bolesti. Nalazi konvencionalnih sekvenci MR mozga jačine do 3T (T1W za procenu stepena atrofije, T2W i FLAIR sekvencije za procenu promena bele mase) kod obolelih od PB ne odslikavaju osnovni patološki proces jer nalazi ne odstupaju bitnije od nalaza kod zdravih osoba iste životne dobi. Međutim, posebni obrasci snimanja i postprocesione analize signala omogućavaju detektovanje specifičnih promena od interesa [160, 161].

Diffusion-weighted imaging (DWI) ili *diffusion tensor imaging* (DTI) metoda se zasniva na osobini molekula vode da slobodno difunduju duž neuronskih aksona, a kvantifikacija gubitka anizotropije (usmerenosti kretanja molekula vode), tj. povećanja amplitude difuzije vode, omogućava ispitivanje integriteta specifičnih neuronskih petlji [160].

Voxel-based morfometrija (VBM) omogućava upoređivanje regionalnog volumena delova mozga između dve grupe subjekata i zasniva se na postprocesionoj obradi signala T1W sekvencija MR mozga. VBM je posebno senzitivna u proceni atrofije sive i bele mase mozga, a za razliku od ostalih morfometrijskih metoda analizom je obuhvaćena celokupna moždana masa. Osim izbegavanja *a priori* određivanja regiona od interesa (ROI) za postprocesionu analizu koja obezbeđuje prostornu sveobuhvatnost, VBM omogućava i distinkciju promena u sivoj u odnosu na belu masu, što je od potencijalnog značaja u distinkciji između uzroka i posledica poremećaja funkcije specifičnih neuronskih petlji i posledičnih promena u kori mozga [162, 163].

Metode pozitronske emisije tomografije (PET) i *single-photon* emisije kompjuterizovane tomografije (SPECT) se baziraju na upotrebi specifičnih radioobeleživača i omogućavaju *in vivo* ispitivanje funkcije BG, njihovih subkortikalnih i kortikalnih projekcija, kao i funkcionalnost monoaminergičkih jedara moždanog stabla. U zavisnosti od specifičnog radioobeleživača, upotreba PET-a i SPECT-a u PB omogućava evaluaciju: a) integriteta presinaptičkih dopaminergičkih projekcija i nivoa sinaptičkog dopamina; b) pridruženi obrazac promena cerebralnog metabolizma; c) ispitivanje integriteta nedopaminergičke transmisije [160,161].

1.5.3.1 PET i SPECT studije mozga u istraživanju depresije kod PB

U pionirskom radu Maybergova i saradnici [164] analiziraju devet bolesnika sa PB (od čega 5 depresivnih) i šest zdravih kontrolnih subjekata metodom [¹⁸F]FDG-PET i nalaze hipometabolizam glukoze u predele kaudatusa i OFK kod depresivnih u poređenju sa nedeprativnim bolesnicima i zdravim ispitanicima. Težina depresije merena Hamiltonovom skalom korelirala je sa stepenom hipometabolizma u regionu OFK. Weintraub i saradnici [165] nalaze korelaciju između težine depresije i anksioznosti sa dopaminergičkim deficitom u predelu prednjeg dela putamena sa leve strane sugerišući na bar delom dopaminergički mehanizam ovih afektivnih simptoma. U studiji retrospektivnog karaktera, Vriend i saradnici [166] ispituju korelaciju motornih i nemotornih simptoma kod 100 bolesnika sa stepenom redukcije vezivanja [¹²³I]FP-CIT u strijatumu. Upotrebom multiple regresione analize autori nalaze udruženost između skora na Beckovoj skali depresivnosti sa smanjenim vezivanjem radioliganda u regionu desnog kaudatnog jedra, dok je stepen dopaminergičkog deficita u putamenu korelirao sa stepenom motornog deficita. Upotrebom iste metode Rektorova i saradnici [167] nalaze udruženosti blagog stepena depresije i smanjenog vezivanja [¹²³I]FP-CIT u putamenu sa leve strane, dok su lošija postignuća na egzekutivnim testovima planiranja pokreta i prostornog snalaženja bila udružena sa hipodopaminergičkim stanjem u regionu kaudatusa.

Upotrebom specifičnog liganda [¹¹C]PMP ([¹¹C]methyl-4-piperidiny propionat), markera acetilholinergičke aktivnosti, Bohnen i saradnici [168] nalaze udruženost depresivnih simptoma i kortikalne holinergičke denervacije kod obolelih od PB sa

demencijom. Autori sugerišu da nalazi holinergičke hipofunkcije kod depresivnih bolesnika sa demencijom predstavljaju potvrdu ranije pretpostavljenog značaja depresije kao faktora rizika za pojavu demencije u PB.

Neurovizuelizacione studije koje se odnose na ulogu serotonergičkog sistema u patofiziologiji depresije u PB pokazuju kontradiktorne rezultate. Smanjen stepen vezivanja specifičnog radioobeleživača ^{11}C -DASB (3-amino-4-(2-dimethylaminomethyl phenylsulfanyl)-benzonitrile), markera integriteta seronergičkog transportera, detektovan je u strijatumu i strukturama korteksa kod depresivnih bolesnika u uznapredovaloj fazi PB [169]. Preliminarni rezultati istraživanje integriteta serotonergičkih neurona raphe sistema moždanog stabla pokazali su 25% redukcije vezivanja specifičnog PET liganda u grupi obolelih od PB u poređenju sa zdravim osobama [170]. Međutim, deficit serotonergičke transmisije u ovom istraživanju nije korelirao sa stepenom depresivnosti. Politisova i saradnici [171] u skorijoj studiji koja je obuhvatila 34 bolesnika (29.4% depresivnih) i 10 zdravih kontrolnih subjekata, nalaze korelaciju između viših skorova na skalama depresivnosti i serotonergičkog deficita u amigdalama, hipotalamusu, raphe jedrima i delovima posteriornog cingulatnog girusa.

Remy i saradnici [172] upotrebom specifičnog liganda (^{11}C RTI-32) sa posebnim afinitetom za membranske transportere dopamina i noradrenalina detektuju redukovani stepen vezivanja u locus ceruleusu i nekoliko regiona limbičkog sistema, uključujući ACC, talamus, amigdale sa desne strane, kao i u delovima ventralnog strijatuma sa leve strane, u grupi depresivnih u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima sa PB i zdravim ispitanicima. Redukcija vezivanja radioliganda u levom strijatumu korelirala je sa težinom depresije, dok je negativna korelacija postojala između težine apatije sa stepenom vezivanja u ventralnom strijatumu, locus ceruleusu, kaudatusu sa leve strane, i obostrano u medijalnom talamusu i amigdalama.

1.5.3.2 Studije sa depresijom kod PB i različitim modalitetima MR mozga

Cardoso i saradnici [173] upotrebom funkcionalne MR (fMRI) mozga tokom različitih emotivnih stimulusa ispituju morfološki korelat terapijskog dejstva repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) i fluoksetina kod 21 bolesnika sa PB i depresijom. Komparabilni antidepresivni efekat oba terapijska modaliteta

detektovan je u različitim delovima limbičkog sistema, dok je interakcija antidepresivnih tretmana upućivala na delove medijalnog dela PFK. Ista grupa autora u studiji sa sličnom fMRI paradigmatom kod 36 bolesnika (20 depresivnih) nalazi hipoaktivnost u levom mediodorzalnom jedru talamusa (mdT) i medijalnom delu PFK kod depresivne grupe bolesnika [174]. Naknadna VBM analiza više ROI talamusa ukazala je na povećan volumen mdT sa obe strane. mdT je relejno jedro talamusa koje je aferentnim vezama povezano sa amigdalama i olfaktornim sistemom, čija je aktivnost modularana dopaminergičkim vezama iz BG, dok su njegove eferentne projekcije prevashodno usmerene prema asocijativnom delu PFK [175]. Zbog pokazanog uticaja na kontrolu emocija mdT se u literature označava i kao "limbički talamus" [176]. Hipoaktivnost medijalnog dela PFK autori objašnjavaju povezanošću ovog dela sa ventralnom tegmentalnom arejom (VTA), pri čemu se veza ostvaruje upravo preko mdT. Međutim, autori naglašavaju da se na osnovu nalaza istraživanja ne može utvrditi da li su nalazi posledica udaljenog dejstva degeneracije dopaminergičkog sistema ili rezultat ekstenzivnijeg patološkog procesa, odnosno degeneracije neurona navedenih struktura [174]. Udruženost morfoloških promena u mdT i depresije u PB nalaze i Li i saradnici [177]. Obzirom da redukcija frakcione anizotropije zabeležena u ovoj studiji ukazuje na degeneraciju aksona autori zaključuju da je u osnovi ovakvog nalaza poremećaj talamo-kortikalnih neuronskih petlji, a ne degeneracija neurona.

Feldman i saradnici [178] upotrebom VBM bez *a priori* definisanja ROI nalaze smanjenje denziteta sive mase u levom OFK, obostrano u predelu gyrusa rectusa, prednjem i srednjem delu ACC, i delu temporalnog režnja sa desne strane kod depresivnih u poređenju sa nedeprativnim bolesnicima. Težina depresije korelirala je sa hipodenzitetom signala u regionima prednjeg i srednjeg dela ACC sa desne strane.

Dve studije sa upotrebom DTI-MRI traktografije pokazuju kontradiktore nalaze. Matsui i saradnici [179] nalaze značajnu redukciju frakcione anizotropije u predelu prednjih cingulatnih regiona sa obe strane u grupi depresivnih u poređenju sa nedeprativnim bolesnicima od PB. Autori sugerišu da ovakav nalaz ukazuje na poremećaj komunikacije između frontalnih i strijatnih regiona limbičke petlje, najverovatnije usled disfunkcionalnosti prednje cingulatne petlje. Surdhar i saradnici [180] na značajno manjem uzorku bolesnika, upotrebom iste metode ne nalaze strukturni poremećaj integriteta ispitivanih limbičkih projekcija. Kao jedini značajan nalaz udružen sa depresijom ističu atrafiju amigdaloidanih jedara u grupi depresivnih

bolesnika. Na značaj prednjeg dela cingulatnog girusa i sa njim povezanih struktura prefrontalnog režnja u patofiziologiji depresije u PB ukazuje i skorija studija rfMRI (*resting-state fMRI*) mozga [181]. Autori analiziraju amplitude niskofrekventnih fluktuacija (ALFF) kod 17 bolesnika sa i 16 bez major depresije, kao i 21 kontrolnog ispitanika. U grupi depresivnih bolesnika beleže značajno smanjenje ALFF signala u dlPFC, medijalnom PFK i rostralnom delu ACC. Osim ovoga autori nalaze pozitivnu korelaciju između skorova depresivnosti na Hamiltonovoj skali depresije i ALFF u region dlPFC. U nedavnoj studiji Luo i saradnici [182] metodom rfMRI nalaze udruženost disfunkcije OFK sa depresijom u PB, i korelaciju skora depresivnosti sa promenama u levom OFK. Po prvi put autori koriste i ekstenziju rfMRI metode, odnosno analizu funkcionalne povezanosti odabranih regiona mozga. Analizom 19 fronto-strijatnih regiona nalaze smanjen stepen funkcionalne povezanosti u prefrontalno-limbičkoj neuronskoj mreži, kao i između putamena i srednjeg temporalnog girusa kod bolesnika sa depresijom. Skidemore i saradnici [183] u specifično dizajniranoj studiji testiraju hipotezu zasebnog neuroanatomskog korelata depresije i apatije u grupi od 15 bolesnika sa PB. Na osnovu nalaza korelacije težine apatije sa ALFF signalom u SMA premotornog korteksa, desnog OFK i srednjeg dela frontalnog korteksa sa desne strane, odnosno korelacije depresije sa ALFF signalom u predelu desnog subgenualnog dela cingulatnog girusa, autori sugerišu dalju razradu hipoteze o disparitetu neuroanatomskog korelata apatije i depresije u PB.

1.5.3.3 Studije istraživanja apatije kod PB pomoću različitih modaliteta MR mozga

Imajući u vidu da je apatija kao entitet izdvojena iz sindroma depresije relativno skoro, ne čudi da je svega nekoliko studija specifično usmereno na ispitivanje neuroanatomskog i transmitterskog korelata apatije.

Isella i saradnici [184] upotrebom MR i naknadne morfometrijske linearne analize frontalnih i temporalnih struktura kod 26 bolesnika sa PB, od čega 45% sa apatijom, ne nalaze korelaciju specifičnog obrasca atrofije mozga sa težinom apatije. Autori spekuliraju da je osnova apatije poremećaj fronto-subkortikalnih veza, a ne atrofija kore mozga. Upotrebom MR-VBM analize Rejinders i saradnici [185] analiziraju 55 nedementnih i nedepresivnih bolesnika sa PB, od kojih je apatija bila prisutna kod

16,4% obolelih. Korelaciju između težine apatije i smanjene gustine sive mase nalaze u nekoliko kortikalnih regiona: bilateralno u precentralnim, donjim parijetalnim i donjim frontalnim girusima, u predelu insule, kao i desnom posteriornom cingulatnom girusu i regionu desnog prekuneusa. Ovi nalazi su u delimičnoj saglasnosti sa rezultatima PET studije Le Jeuna i saradnika [186] koji nalaze korelaciju između viših skorova na skali apatije sa smanjenim metabolizmom glukoze bilateralno u predelu posteriornog cingulatnog girusa, regionu od kritičnog značaja u regulaciji negativnih emocija, odnosno dekodiranju emotivnog značaja stimulusa. Osim ovoga, funkcionalne i strukturne neurovizuelizacione studije kod obolelih od Alzheimerove bolesti (AB) pokazale su udruženost atrofije sive mase posteriornog dela cinguluma i donjeg frontalnog girusa sa skorovima na skalama apatije [187-192], dok je kliničko-patološka studija obolelih od AB pokazala korelaciju između težine apatije i stepena degeneracije u predelu cingulatnog girusa [193]. U grupi zdravih starijih osoba sa i bez depresije, Lavretsky i saradnici [194] nalaze korelaciju između viših skorova na skalama apatije i smanjenog volumena sive mase desnog prednjeg cingulatnog girusa.

Upotrebom *resting state* fMRI paradigme Skidmore i saradnici [183] nalaze korelaciju između težine apatije i smanjenog intenziteta signala u regionu levog suplementarnog motornog korteksa, pojačan intenzitet u predelu desnog orbitofrontalnog korteksa, i srednjeg dela frontalnog korteksa sa desne strane. Na bazi ovih nalaza autori sugerišu mogući dvostruki mehanizam nastanka apatije: 1) princip "aktivnog-izbegavanja" usled hiperaktivacije desnog orbitofrontalnog lobusa; 2) princip "amotivacije" usled smanjene aktivnosti suplementarnog motornog korteksa. Pomenuti mehanizmi nisu međusobno isključivi, odnosno njihovom međuigrom se može objasniti varijabilnost kako kliničkog ispoljavanja, tako i etioloških uzroka apatije.

PET studija sa upotrebom [¹¹C]RTI-32 radioobeleživača kao markera aktivnosti dopaminergičkog i serotonergičkog sistema pokazala je korelaciju između težine apatije kod obolelih od PB i stepena vezivanja radiofarmaka u regionu ventralnog strijatuma sa obe strane [172]. U FDG-PET studiji na 45 nedepresivnih i nedementnih bolesnika sa PB autori nalaze inverznu korelaciju skorova na skalama apatije i metabolizma glukoze u posteriornim lobusima cerebeluma, potvrđujući pretpostavke o funkcionalnoj segmentaciji cerebeluma i učešću pojedinih struktura malog mozga u regulaciji motivacije i ponašanja [195].

Važno je istaći da nalazi pojedinih, prethodno pomenutih studija sugerišu na bar delom različitu neuronalnu osnovu apatije i depresije, aktuelizujući ideju o disociranosti dva neuropsihijatrijska sindroma.

1.5.4 *Transkranijalna parenhimska ehosonografija i depresija kod PB*

Transkranijalna parenhimska ehosonografija (TPE) je neinvazivna, brza i jeftina metoda koja omogućava vizuelizaciju dubokih struktura moždanog parenhima. Sredinom 90.-ih godina prošlog veka, Becker i saradnici prvi ukazuju na postojanje specifične hiperehogenosti SN kod obolelih od PB, kao mogućeg neurovizuelizacionog markera PB [196]. I pored izraženog skepticizma naučne javnosti, brojne studije više istraživačkih grupa koje su usledile potvrdile su karakterističan nalaz kod 67% - 90% obolelih od PB [197-199]. Zbog činjenice da je kod oko 10% obolelih od PB nalaz TPE normalan, kao i da se kod 3-9% osoba u opštoj populaciji nalazi hiperehogenost SN, dijagnostički značaj TPE je ograničen [200]. Prema nedavnim preporukama Evropske federacije neuroloških udruženja (EFNS), TPE je preporučena kao korisna, pomoćna dijagnostička metoda za dijagnozu PB, čije nalaze treba interpretirati u kontekstu kliničke slike i nalaza drugih dijagnostičkih metoda [201].

Osim za procenu ehogenosti SN, TPE kroz koštani-akustički prozor slepoočne kosti omogućava vizuelizaciju i drugih struktura moždanog stable, uključujući i jedra raphe sistema [200, 202]. Nakon prvobitne trostepene semikvantitativne skale, aktuelne preporuke predlažu dvostepeni sistem gradacije ehogenosti: Gradus 1 – nevidljivo ili prekinuto; odnosno Gradus 2 – visoko ehogeno, kontinuirano, kao uredan nalaz [202,203]. Prvobitni nalazi su pokazali da se smanjena ehogenost raphe jedara nalazi kod 25-30% obolelih od PB, odnosno kod 6-9% zdravih osoba iste životne dobi [197, 203, 204, 205]. Nije dugo trebalo da se morfološki poremećaj raphe sistema kao glavnog serotonergičkog ishodišta CNS dovede u vezu sa kliničkim ispoljavanjem depresije. Nakon pionirskog rada Beckera i saradnika [203] na 30 bolesnika sa PB (13 depresivnih) i nalaza udruženosti depresije i hipoehogenosti raphe jedara, nekoliko slično dizajniranih studija na većem broju bolesnika potvrđuje nalaz hipoehogenosti raphe jedara kod 6% do 27% nedepresivnih, odnosno kod 35% do 85% depresivnih bolesnika sa PB [197, 204,205]. Interesantno je da je hipoehogenost raphe prethodno

zabeležena kod 50% do 70% obolelih od idiopatske major depresije [206,207]. Tačan razlog izmenjenog (hipoehogenog) signala u projekciji središnjih struktura raphe jedara kod obolelih od idiopatske depresije, kao i depresije u sklopu nerodegenerativnih bolesti nije poznat, i predpostavlja se da može nastati kao posledica poremećene mikroarhitekture moždanog stabla na račun smanjenja gustine neurona, zatim promene sastava intersticijalne tečnosti, ili poremećaja integriteta projekcionih aksona [203]. Poznato je da osim tela serotonergičkih neurona središnji deo raphe sistema predstavlja svojevrsnu raskrnicu više različitih neuronskih petlji. Kroz središnji deo raphe struktura prolaze: fasciculus longitudinalis dorsalis, mamilo-tegmentalni trakt, fasciculus retrofleksus, kao i ukršena eferentna vlakna poreklom iz cerebeluma. Pomenute, bidirekzione trajektorije povezuju serotonergička (sistem raphe jedara), dopaminergička (VTA) i noradrenergička jedra (locus ceruleus) moždanog stable sa centralnom sivom masom srednjeg mozga i subkortikalnim jedarima (hipotalamus, BG, talamus, habenula, mamilarna telašca, septalni i preoptički region) sa prevashodno frontalnim delovima kore mozga [203, 208,209]. Od ranije je poznata uloga pomenute mreže u regulaciji afekta, emocija, ponašanja, spavanja i lokomocije, zbog čega pojedini autori ovaj deo neuronskih i aksonskih struktura u predelu ponto-mezencefaličnog prelaza označavaju kao dorzokaudalni deo limbičkog sistema, odnosno, "bazalni limbički sistem" [208, 210]. Imajući u vidu strateški položaj srednjeg dela raphe sistema, kao i nalaze drugih neurovizuelizacionih i patoloških istraživanja koja potvrđuju oštećenje raphe sistema kod depresivnih osoba, formulisana je hipoteza prema kojoj hipoehogenost raphe predstavlja potencijalan morfološki marker disfunkcije neuronske mreže moždanog stabla, i jedan od mogućih morfoloških suspstrata depresije u PB [208].

Walter i saradnici ispituju TPE-raphe nalaz i kliničke karakteristike različitih depresivnih sindroma u opštoj populaciji i nalaze pozitivnu korelaciju između stepena hipoehogenosti raphe jedara i efikasnosti inhibitora preuzimanja serotonina u lečenju idiopatske depresije, odnosno negativnu korelaciju sa stepenom psihomotorne retardacije [207].

Do sada nisu objavljena istraživanja koja su specifično usmerena na integritet raphe sistema i kliničkih karakteristika depresije, apatije i anksioznosti.

1.6 Koncept gerijatrijske depresije i mogući uticaj na depresiju kod PB

Sindrom vaskularne depresije (VD) je deo šireg koncepta gerijatrijske depresije koji se odnosi na *de novo* depresivni sindrom kod osoba starijih od 65 godina [211]. Procenjuje se da prevalencija depresije u starijem životnom dobu iznosi 1-4%, sa godišnjom incidencijom od 0.15%, kao i da se učestalost udvostručuje kod osoba starijih od 70 godina [212]. Nagomilana saznanja poslednjih godina o različitom kontekstu genetskih, epigenetskih, psihosocijalnih faktora, kao i strukturnih promena mozga dovela su do koncepta heterogene etiologije depresije u različitim uzrasnim dobima. Primera radi, uticaj genetskih faktora podložnosti za depresiju sa starenjem se relativizira, dok se u starijoj životnoj dobi povećava uticaj komorbidnih, somatskih i neuroloških bolesti, kao i akumulacija vaskularnih promena mozga kao mogućeg strukturnog korelata depresije [211,213,214].

Hipotezu VD koncipira Alexopoulos 90.-tih godina prošlog veka i sugerise da „cerebrovaskularna bolest može predisponirati, precipitirati, ili pogoršati gerijatrijsku depresiju“ [215]. Kao dokaze za izdvajanje VD kao zasebnog entiteta navodi se specifičnosti kliničkog ispoljavanja i reakcije na terapiju. Krishnan i saradnici dopunjuju koncept VD i u dijagnostičke kriterijume uvrštavaju nalaz hiperinteznih promena bele mase (HIS) na T2W sekvenciji MR mozga [216].

Oštećenje bele mase mozga (engl. white matter lesions (WMLs)), u literaturi poznato i kao leukoarajoza, je čest nalaz na neurovizuelizacionim metodama kod osoba starije životne dobi. Na MR endokranijuma ove promene se prikazuju kao hiperintenzitet signala (HIS) bele mase na T2W i FLAIR sekvencama [217]. U daljem tekstu termin oštećenje bele mase mozga (WML) odnosiće se na patološki supstrat, dok se termin hiperintenzitet signala bele mase (HIS) odnosi na specifične promene na MR mozga.

Učestalost HIS promene na MR mozga se povećava sa starenjem, a u većini istraživanja kao nezavisni faktori rizika osim starenja, identifikovani su dijabetes mellitus, srčane bolesti, arterijska hipertenzija, kao i varijabilnost arterijskog krvnog pritiska, odnosno epizode hipotenzije [218-228].

Istraživanja koja su poredila nalaz HIS promena na MR endokranijuma i patohistološki nalaz ukazuju na širok spektar patoloških uzroka HIS promena, uključujući perivaskularnu demijelinizaciju, arteriosklerozu, ishemiju, gliozu, parcijalni

gubitak mijelinskog omotača, i degeneraciju aksona [223, 229]. Bez obzira na primarni etiološki uzrok ili krajnji patološki supstrat, postoji opšta saglasnost da ovaj tip promena bele mase nastaje u kontekstu ishemičkog oštećenja, odnosno kao posledica poremećene funkcije malih krvnih sudova mozga [213, 230].

1.6.1 Značaj oštećenja bele mase u patogenezi gerijatrijske depresije

U poređenju sa depresijom rane životne dobi, osobe sa depresijom posle 50. godine života imaju veći stepen HIS promena [216,226], a hipertenzija i varijabilnost arterijskog pritiska udruženi su sa većom učestalošću gerijatrijske depresije i nezavisno od intenziteta HIS promena [227,228].

Prema do sada objavljenim istraživanjima lokalizacija HIS promena je od ključnog značaja za njihovu kliničku ekspresiju. Na primer, uticaj promena bele mase na pojavu kognitivnog deficita pokazan je za promene lokalizovane periventrikularno, ali ne i za HIS promene lokalizovane u dubokoj, lobarnoj beloј masi [231,232]. Ovakav nalaz ukazuje na značaj frontostrijatnih neuronskih petlji imajući u vidu da periventrikularni regioni bele mase pretežno sadrže kortiko-subkortikalna vlakana, dok u dubokoj beloј masi većinu vlakana čine kratka "U vlakna" zadužena za kortiko-kortikalnu komunikaciju [232, 233]. Međutim, ne potvrđuju sve studije ovakve nalaze. Velika panevropska studija (LADIS studija), koja je obuhvatila 626 osoba starije životne dobi, nalazi udruženost gerijatrijske depresije sa HIS promenama duboke bele mase temporalnih regiona, hipertenzijom, ali ne i sa lakunarnim infarktima bez obzira na lokalizaciju [234]. Međutim, novija istraživanja upotrebom MR traktografije nalaze udruženost gerijatrijske depresije i oštećenja prednje cingulatne petlje, dok se globalna opsežnost HIS promena nije razlikovala u grupi depresivnih i nedeprativnih ispitanika [235]. Dve slično dizajnirane studije nalaze udruženost gerijatrijske depresije i specifičnih lezija bele mase u projekciji raličitih delova gornjeg longitudinalnog fascikulusa, pre svih fasciculus uncinatusa i najrostralnijih delova ove globalne neuronske mreže, uključene u regulaciju doživljaja nagrade, egzekutivnih funkcija i inicijaciju voljnih pokreta [236, 237].

Neuropatološke studije su osim potvrde značaja promena bele mase u etiologiji gerijatrijske depresije [222, 223,238], ukazale da se depresija kod osoba starije životne

dobi može javiti i u odsustvu značajnih vaskularnih oštećenja. Skoriji rezultati patološke studije na 456 slučajeva, od čega je 36 zaživotno bilo depresivno nisu potvrdili udruženost depresije sa vaskularnim promenama [239]. Depresija nije korelirala ni sa patološkim promenama karakterističnim za AB, ali jeste sa postojanjem subkortikalno lolazivanih Levijevih tela, te gubitkom neurona u regionima hipokampusa, bazalnom Maynertovom jedru, SN i jedrima rafe sistema. Ovakvi nalazi upućuju na patološku i etiološku heterogenost gerijatrijske depresije.

1.6.1.1 Specifičnosti kliničke ekspresije gerijatrijske depresije

Alexopoulos i saradnici nakon 10 godina od postavljanja hipoteze, konceptualizuju “sindrom depresije-egzekutivne disfunkcije” kao klinički korelat oštećenja fronto-strijatne neuronske mreže različite etiologije kod osoba starije životne dobi [240,241]. Specifičnost kliničke ekspresije gerijatrijske depresije ispoljava se kombinacijom depresije sa teškoćama u planiranju, sekvencijalnoj organizaciji ponašanja, usmeravanju i održavanju pažnje, apstraktnom mišljenju, kao i neproporcionalno većoj onesposobljenosti u pogledu svakodnevnog funkcionisanja shodno stepenu depresije [240-243]. Autori ističu da su kognitivni poremećaji potencijalno reverzibilni nakon primene antidepresivne terapije.

HIS lezije koje zahvataju specifične delove bele mase predisponiraju za specifične kognitivne ispade, pa se tako poremećaj egzekutivnih funkcija vezuju za lezije fasciculusa uncinatusa, fasciculusa longitudinalis superior i cingulatne petlje, dok je poremećaj epizodične memorije korelirao sa oštećenjem fasciculusa longitudinalis inferior i cingulatne petlje [244].

Druga, specifična karakteristika gerijatrijske depresije koja je uniformno potvrđena u dosadašnjim istraživanjima je slab odgovor na antidepresivnu terapiju, posebno u podgrupi bolesnika sa pridruženim egzekutivnim disfunkcijama [245-247]. Osim ovoga, skorija meta analiza ukazuje da loša postignuća u domenima semantičke strategije specifično predisponiraju refraktarnost depresije [248,249]. Konačno, studije ispitivanja mikrostrukturnih promena bele mase, ukazuju da oštećenja rostralnog i dorzalnog dela cinguluma, dlPFC, posteriornog cingulatnog režnja i hipokampusa predisponiraju loš terapijski odgovor [250].

1.7 Uticaj oštećenja bele mase mozga na kliničku ekspresiju kod PB

Pre skoro jednog veka Critchley [251] u literaturu uvodi pojam “aterosklerotski parkinsonizam” i pod njim podrazumeva udruženu pojavu rigiditeta, hipomimije i hoda sitnim koracima, ali bez tremora, koji, prema njegovom mišljenju nastaje kao posledica vaskularnih oštećenja mozga kod osoba starije životne dobi. I pored brojnih modifikacija prvobitne hipoteze, kontroverzi i osporavanja entiteta, kliničko-patološke studije pokazuju da je *vaskularni parkinsonizam* redak, ali relevantan kliničko-patološki entitet [252,253].

Međutim, nalazi pomenutih kliničko-patoloških studija ukazuju da 20-50% bolesnika u terminalnoj fazi idiopatske PB ima pridruženu vaskularnu bolest mozga [7,252]. U *in vivo* uslovima, upotrebnom MR mozga postojanje vaskularnih lezija (HIS bele mase, lakuna i teritorijalnih MU) pokazano je kod 20%-50% bolesnika sa kliničkom dijagnozom PB [253].

Sa druge strane rezultati skorijih istraživanja kod inače zdravih osoba starije životne dobi ukazuju na udruženost HIS sa smanjenjem brzine hoda, poremećajem ravnoteže, češćim padovima, skraćanje dužine koraka i povećanjem širine osnove prilikom koračanja [254,255].

Imajući u vidu ove nalaze, nameće se pitanje: Da li i na koji način vaskularne lezije mozga utiču na kliničku ekspresiju PB?

1.7.1 *Parkinsonova bolest i komorbidna vaskularna bolest mozga*

U klasičnoj prezentaciji prvi simptomi PB se ispoljavaju početkom sedme decenije života, a učestalost bolesti se povećava sa starenjem [1,2]. U ovom starosnom uzrastu za očekivati je pojavu komorbidnih bolesti, posebno onih u čijem je nastanku starenje jedan od vodećih faktora rizika, među kojima je i vaskularna bolest mozga (VMB). Parkinsonova bolest i antiparkinsonska terapija uzrokuju niz specifičnosti u pogledu protektivnih, ali i faktora rizika za nastanak VMB.

Među potencijalno protektivne faktore spadaju smanjena učestalost pušenja u populaciji obolelih od PB [256, 257], kao nezavisnog faktora rizika za nastanak moždanog udara i subkortikalne ishemičke leukoencefalopatije u opštoj populaciji [258,

259]. Retrospektivna analiza učestalosti hiperholesterolemije i diabetes melitusa pokazala je manju učestalost ovih faktora rizika kod bolesnika sa PB koji su lečeni l-dopom [260]. Pretpostavlja se da povećana količina dopamina poreklom iz l-dope smanjuje bazičnu adrenergičku aktivnost simpatičkog nervnog sistema uključenog u metabolizam lipida i glukoze [260]. U više različito dizajniranih studija, pokazano je da upotreba l-dope smanjuje vrednosti arterijskog pritiska i učestalost hipertenzije, moguće zbog simpatolitičkog efekta stimulacije D1 i D2 subpopulacije dopaminskih receptora [261,262].

Iako su niže neto vrednosti arterijskog pritiska kod obolelih od PB protektivni faktor za VMB, poznato je da se kod podgrupe obolelih razvija posledična hipertenzija u ležećem položaju. Smatra se da se radi o kompenzatornom mehanizmu koji prevenira simptome ortostatske hipotenzije, uključujući i ortostatsku sinkopu [263]. U prospektivnoj studiji osoba starije životne dobi pokazana je udruženost hipertenzije u ležećem položaju i povećane učestalosti vaskularnih promena duboke subkortikalne i periventrikularne bele moždane mase [264].

Potencijalni, specifični faktori rizika za VMB u populaciji obolelih od PB su smanjena fizička aktivnost usled poremećaja hoda i kognitivnih problema [265], kao i povećan rizik od nastanka fibroze srčanih zalistaka, i posledične sklonosti ka stvaranju embolusa, koji se povezuju sa upotrebom ergotskih preparata agonista dopaminskih receptora (npr. bromokriptin, pergolid, kabergolin) [266].

Kao jedan od ključnih argumenata pobornika protrombogenog stanja kod obolelih od PB su povećane vrednosti homocisteina u plazmi obolelih koji koriste l-dopu [267]. Za nesmetano odvijanje reakcije periferne razgradnje l-dope pod dejstvom enzima katehol-O-metil transferaze neophodna je konverzija S-adenozilmetionina u S-adenozilhomocistein, a potom i u homocistein [268]. Poznato je da hiperhomocisteinemija remeti funkciju endotela krvnih sudova, dok pojedini autori zagovaraju stav da su povišeni nivoi homocisteina nezavistan faktor rizika za nastanak hiperintenzivnih promena bele mase koje se mogu videti na T2W i FLAIR sekvencama MR mozga [269]. Međutim, rezultati skorijih studija ukazuju da homocistein nije relevantan nezavistan faktora za nastanak VMB, a nedavna terapijska studija je pokazala da i pored značajnog smanjenja koncentracije homocisteina u plazmi usled primene vitamina B12 ne dolazi do značajnog smanjenja rizika od nastanka ishemičke bolesti mozga [270].

Dosadašnja istraživanja koja su za cilj imala ispitivanje udruženosti PB i VMB pokazuju kontradiktorne nalaze, koji se kreću od protektivne uloge PB, preko neutralnih nalaza, sve do rezultata koji ukazuju na povećan rizik od VMB [271]. Interesantno je da ukoliko se posmatraju studije koje su bazirane na proceni učestalosti klinički definisanih sindroma VMB (ishemičkog moždanog udara i tranzitornog ishemičkog ataka) preovlađuju nalazi da učestalost VMB nije veća, ili je možda i manja u populaciji obolelih od PB. Sa druge strane istraživanja bazirana na histo-patološkim nalazima, kao i nalazima neurovizuelizacionih metoda, ukazuju na veću učestalost „nemih vaskularnih lezija“ mozga kod obolelih od PB u poređenju sa opštom populacijom [271].

Rezultati nekoliko skorijih istraživanja promovišu koncept prema kome akumulacija vaskularnih „nemih“ promena, koje se na T2W sekvenci prezentiraju kao hiperintenzni signali lokalizovani u dubokoj i periventrikularnoj beloј masi, može uticati na kliničku ekspresiju PB [271-273].

1.7.1.1 Uticaj HIS/WML na motorne simptome PB

Sohn i Kim [274] u grupi od 44 bolesnika sa PB nalaze udruženost intenziteta subkortikalnih, ali ne i periventrikularnih HIS promena bele mase sa poremećajem hoda. Bez obzira na lokalizaciju, HIS promene nisu korelirale sa težinom tremora, bradikinezije i rigiditeta. Piccini i saradnici [272] u grupi od 102 bolesnika sa PB potvrđuju povezanost oštećenja bele mase i poremećenog hoda, posturalne nestabilnosti i bradikinezije. Isti autori ukazuju da periventrikularne, ali ne i promene duboke bele mase utiču ne samo na težinu kliničkog ispoljavanja PB, već i na brži stepen progresije bolesti. U analizi 141 bolesnika sa PB, Lee i saradnici [273] nalaze značajnu povezanost težine oštećenja bele mase na MR mozga i poremećene posturalnosti, otežanog hoda, smanjene psihomotorne ekspresije lica i bradikinezije, i nešto manji uticaj na stepen rigiditeta. Autori pokazuju da podgrupa obolelih od PB kod koje kliničkom slikom dominiraju poremećaj hoda i posturalnosti (PIGD podgrupa) ispoljava izraženije promene bele mase u poređenju sa podgrupom u kojoj kliničkom slikom dominira tremor. Acharya i saradnici [275] nalaze pozitivnu korelaciju između intenziteta promene bele mase kod obolelih od PB sa dužinom koraka, ali ne i sa

ukupnim motornim skorom na unifikovanoj skali (UPDRS) za procenu težine PB. U specifično dizajniranoj PET studiji Bohnen i saradnici [276] ispituju uticaj HIS promena bele mase i stepen oštećenja nigrostrijatnog sistema (pomoću [¹¹C]dihydrotetrabenazina radioobeleživača) na kliničku ekspresiju 73 bolesnika sa PB. Nalaz studije ukazuju da je komorbidna leukoarajoza udružena sa težim motornim ispoljavanjem PB, kao i da je ovaj uticaj nezavisan od stepena nigrostrijatnog deficita. Step en leukoarajoze, ali ne i nigrostrijatni deficit pokazao se kao nezavistan prediktor aksijalnih motornih simptoma parkinsonizma. Nezavisan uticaj promena bele mase na bradikineziju i hod bio je graničan, odnosno bez značajnog uticaja na skorovima za tremor i rigiditet. Prateći ovu liniju nalaza, ista grupa autora ispituje uticaj potencijalno promenljivih faktora rizika za KBV na osnovu prethodno preporučenog Framingamskog skora, na aksijalne simptome PB, i HIS na MR mozga, i nalazi da su obe pomenute varijable nezavisni prediktor težine aksijalnih simptoma parkinsonizma [277]. Na osnovu ovih nalaza autori sugerišu razmatranje modifikacije kardio-vaskularnih faktora rizika, posebno hipertenzije, čije lečenje može promeniti prirodni tok PB.

1.7.1.2 Uticaj HIS/WML na nemotorne simptome PB

Choi i saradnici [278] nalaze da promene bele mase udvostručuju rizik za pojavu demencije u PB. Bayer i saradnici [279] specifično ispituju uticaj HIS promena bele mase na stepen kognitivnog deficita kod 35 bolesnika sa PB (16 ispunjavalo DSM IV kriterijume za demenciju) i 20 kontrolnih subjekata. U poređenju sa pogrupom kognitivno očuvanih, bolesnici sa PB i demencijom imali su značajno veći stepen oštećenja periventrikularne i duboke bele mase. Težina kognitivnog deficita korelirala je sa intenzitetom HIS promena lokalizovanih u dubokoj belo j masi frontalnih regiona. U već pomenutoj studiji, Lee i saradnici [273] upotrebom Scheltensove [280] skale za skorovanje težine HIS lezija, analiziraju kliničke korelate promena bele mase kod 71 bolesnika sa PB, od čega 25 sa blagim kognitivnim poremećajem i 35 sa demencijom. Autori nalaze da oboleli sa kognitivnim poremećajem imaju značajno veći broj supratentorijalnih lezija bele mase, dominantno periventrikularno u poređenju sa obolelima bez demencije. Upotrebom metode regresione analize autori zaključuju da su promene bele mase nezavisan uzrok kognitivnog poremećaja u PB. Interesantno je da u

ovoj studiji, kao i u studiji Bayera i saradnika [279], nije postojala udruženost između tradicionalnih faktora rizika za vaskularne bolesti i intenziteta promena bele mase. Studija koja je upoređivala neuropsihološki profil pacijenata sa parkinsonizmom sa i bez promena bele mase na MR mozga, a kod kojih je prethodno potvrđen nigrostrijatni deficit pomoću DAT-SPECT analize [281], oboleli sa izraženijim promenama bele mase imali su značajno niža postignuća na testovima egzekutivnih funkcija i održavanja pažnje. U studiji koja je obuhvatila 163 nelečenih bolesnika sa novodijagnostikovanom PB, kod 30 su postojali kriterijumi za blagi kognitivni poremećaj. Step en HIS lezija se nije razlikovao u dve podgrupe bolesnika [282]. Ovakav nalaz potkrepljuje hipotezu prema kojoj je deo promena bele mase uslovljen starenjem, odnosno da uticaj ovih promena na kliničku ekspresiju PB postaje očigledan tek u kasnijim fazama neurodegenerativnog procesa, ili kod bolesnika sa kasnijim početkom PB [253, 283].

I pored etabliranog sindroma vaskularne depresije u opštoj populaciji, specifičan uticaj HIS promena na kliničko ispoljavanje depresije u PB do sada nije ispitivan.

2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja su podeljeni u četiri celine.

2.1 Ispitivanje ekspresije i kliničkih korelata afektivnog sindroma kod bolesnika sa PB

U ovom delu istraživanja ispitivana je učestalost depresije, anksioznosti i apatije kod bolesnika sa PB, kao i stepen njihovog preklapanja. Istraživanje je obuhvatilo i uticaj motornih podtipova PB, brzine progresije, antiparkinsone terapije i ostalih kliničko-demografskih karakteristika na ispoljavanje specifičnih afektivnih simptoma.

Radna hipoteza pretpostavlja da je poremećaj afekta kod bolesnika sa PB heterogen klinički entitet, delom uslovljen kliničko-demografskim karakteristikama PB. Ovim delom istraživanja je identifikovana podgrupa bolesnika sa depresijom, a bez drugih poremećaja afekta, kod koje je potom pomoću tehnika MR mozga ispitivan morfološki korelat depresije.

2.2 Uticaj morfoloških promena sistema medijalnih rafe jedara na poremećaj afekta kod PB

Nakon kategorizacije bolesnika u podgrupe afektivnih poremećaja, ispitivan je status strukturnog oštećenja medijalnih rafe jedara pomoću TPE na podtipove psihijatrijskih simptoma.

Radna hipoteza pretpostavlja da osim značaja u depresiji kod obolelih od PB, poremećaj integriteta rafe sistema može biti specifičan marker određenog podtipa afektivnog poremećaja.

2.3 Uticaj HIS promena bele mase na MR mozga na depresiju kod starijih bolesnika sa PB

Uticaj HIS promena bele mase na depresiju u PB obuhvatio je poređenje stepena i distribucije promena na MR u grupama bolesnika sa PB i major depresijom, bez

depresije i kontrolnoj grupi ispitanika starijih od 60 godina. Ispitivanje je obuhvatilo i uticaj faktora rizika za KBV na stepen HIS promena bele mase mozga.

U skladu sa hipotezom „vaskularne depresije“ kod osoba starije životne dobi, radna hipoteza pretpostavlja da stepen HIS oštećenja bele mase mozga specifične distribucije može biti morfološki korelat depresije u populaciji starijih bolesnika sa PB.

2.4 Ispitivanje obrasca regionalne atrofije sive i bele mase mozga kod depresije u PB upotrebom MR-VBM metode

Ispitivanje morfološkog korelata depresije u PB obuhvatilo je merenje regionalnih obrazaca atrofije sive i bele mase mozga pomoću VBM-MRI metode i poređenje nalaza među grupama bolesnika sa PB i major depresijom, obolelih od PB bez depresije i zdravih ispitanika.

Radna hipoteza pretpostavlja da pored promena sive mase koje su identifikovane u prethodnim istraživanjima, a u skladu sa nalazom kod obolelih od idiopatske depresije, kao i nalazima patoloških studija, depresivni bolesnici sa PB ispoljavaju i specifične regionalne promene bele mase.

3. Bolesnici i metode

Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici sa PB koji su se ambulantno ili hospitalno lečili na Klinici za neurologiju KCS u periodu od juna 2006. do septembra 2012. godine. Sve pacijente je pregledao neurolog, a dijagnoza PB je postavljena na osnovu Kriterijuma Britanske Banke mozgov [7]. Svi bolesnici obuhvaćeni istraživanjem su dali svoj pisani pristanak o učešću nakon dobijanja informacije o njenoj svrsi.

3.1 Opšti kriterijumi selekcije bolesnika i detekcije motornih i nemotornih simptoma

Opšti kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju bili su: a) starost od 20 do 90 godina; b) jednostrano ili obostrano ispoljeni simptomi PB, sa ili bez poremećaja posturalnosti, (stadijum bolesti od I do V prema Hoehn i Yahrovoj skali [284] za procenu stadijuma PB); c) stabilna antiparkinsona dopaminergička terapija 4 nedelje pre uključivanja u istraživanje; d) stabilna antidepresivna terapija 3 meseca pre započinjanja studije.

Studijom nisu obuhvaćeni: a) nepokretni i bolesnici u terminalnoj fazi PB; b) koji boluju od druge neurološke bolesti koja zahvata centralni ili periferni nervni sistem; d) bolesnici sa podatakom o traumi mozga, hidrocefalusu ili drugom strukturnom oštećenju mozga; e) koji su prethodno lečeni zbog moždanog udara; f) sa drugom, teškom somatskom bolešću (npr. karcinom, velike hiruške operacije ili infarkt miokarda u prethodnih 6 meseci).

3.1.1 Procena težine motornih simptoma, stadijuma PB i antiparkinsone terapije

Kod svih bolesnika obavljen je kompletan neurološki pregled, a težina PB procenjena je na osnovu Unifikovane skale za ocenjivanje Parkinsonove bolesti (UPDRS) [285]. UPDRS skala se sastoji iz četiri podskale: (1) prva procenjuje kognitivni status, raspoloženje i ponašanje bolesnika i popunjava je ispitivač na osnovu podataka koje dobija u razgovoru sa bolesnikom; (2) druga se odnosi na uticaj simptoma

parkinsonizma na svakodnevne aktivnosti prema proceni samog bolesnika; (3) treća odražava stepen izraženosti motornih simptoma parkinsonizma na osnovu objektivnog neurološkog pregleda; i (4) četvrta procenjuje stepen komplikacija antiparkinsone terapije, odnosno diskinezija i fluktuacija motornog odgovora. Skor na UPDRS se kreće od 0 do 108, pri čemu viši skorovi odgovaraju izraženijim simptomima, odnosno težoj kliničkoj slici bolesti.

Stadijum bolesti je određen na osnovu Hoehn i Yahrove skale [284], koja ima 5 stadijuma označenih brojkama od 1 do 5, pri čemu 1. stadijum označava unilateralnu bolest bez aksijalne zahvaćenosti, a 5. stadijum potpuni gubitak autonomije u svakodnevnom funkcionisanju i gubitak kontrole sfinktera.

Klasifikacija na motorne podtipove bolesti učinjena je prema preporukama ranijih istraživanja [22, 286], a zasnovana je na stepenu izraženosti pojedinih simptoma PB skorovanih prema motornom delu UPDRS skale i podrazumevala je: a) tremorsku formu; b) PIGD formu; i c) intermedijarnu formu kod koje je u kliničkoj slici dominira hipokinezija. Izraženost tremora procenjena je na osnovu 9 subskorova za tremor II i III dela UPDRS skale, dok je skor za posturalnu nestabilnost i poremećaj hoda predstavljao zbir skorova za: padove, frizing i poremećaj hoda kao anamnestičkih podataka dobijenih iz dela II-UPDRS skale, odnosno poremećaja hoda i posturalnih mehanizama tokom pregleda u delu III-UPDRS skale. U slučaju odnosa skorova $\text{tremor/PIGD} \geq 1.5$ bolesnici su klasifikovani kao tremorska forma bolesti, odnosno u slučaju odnosa skorova $\text{tremor/PIGD} \leq 1$ kao PIGD forma bolesti. Bolesnici sa skorovima tremor/PIGD većim od 1, ali manjim od 1.5 klasifikovani su kao intermedijarna forma bolesti.

Brzina progresije bolesti predstavljena je kao rezultat skora dobijen deljenjem ukupnog motornog skora UPDRS skale sa dužinom trajanja bolesti u godinama, a potom su bolesnici dihotomizovani na brzu, odnosno sporu podgrupu progresije bolesti na osnovu vrednosti medijane uzorka, a prema prethodno preporučenom modelu [22, 59].

Dužina trajanja bolesti je definisana kao period od početka prvih simptoma koji se mogu dovesti u vezu sa PB do momenta pregleda, dok su ostali specifični klinički podaci (npr. postojanje halucinacija ili motornih blokova, strana početka bolesti i dr.) sistematski prikupljeni na osnovu za ovu priliku dizajniranog upitnika (Prilog 1).

Od svih bolesnika su prikupljeni podaci o trenutnoj terapiji i dozama lekova, i to dopaminomimeticima, antidepresivima, antipsihoticima i anksioliticima. Podaci o

antiparkinsonoj terapiji notirani su u momentu uključivanja u studiju, a dnevna doza terapije izražena kao doza ekvivalentna količini l-dope preračunata je prema prethodno preporučenim faktorima konverzije [287] (Prilog 1).

3.1.2 Procena kognitivnog statusa, depresije, anksioznosti i apatije

Za procenu kognitivnog statusa, depresije, anksioznosti i apatije korišćene su sledeće skale i testovi:

- a) Kognitivni status pacijenata procenjen je upotrebom Mini-Mental skale (MMSE) za procenu kognitivnih funkcija [288].
- b) Dijagnoza major depresije, minor depresije i distimije kod bolesnika koji su uključeni u morfološku studiju korišćenjem MR endokranijuma, postavljena je na upotrebom Strukturisanog Kliničkog Intervjua [289] i prema predloženim DSM-IV kriterijumima (SCID Axis I) [86]. Težina depresije kvantifikovana je upotrebom Hamiltonove skale za skorovanje depresije (HDRS) [290] (verzije sa 17 pitanja). U delu istraživanja koji se odnosio na kliničke korelate PB u vezi sa psihijatrijskim simptomima, bolesnici su prema preporučenim kriterijumima klasifikovani kao depresivni ukoliko je skor na HDRS skali bio ≥ 13 [291]. Težina depresije kvantifikovana je na sledeći način: bez depresije (skor od 0 do 7); blaga depresija (skor od 8-16); umerena depresija (skor od 17 do 23); teška depresija (skor veći od 24) [292].
- c) Procena apatije obavljena je upotrebom Modifikovane skale za procenu apatije sa 14 pitanja [91, 94]. Prema preporukama bolesnici su klasifikovani kao apatični ukoliko je skor bio ≥ 14 [94, 102]. Istovremeno, pomenuti skor je bio ekskluzioni kriterijum za delove istraživanja koji se odnosio na morfološke korelate depresije u PB.
- d) Procena anksioznosti obavljena je upotrebom Hamiltonove skale za skorovanje anksioznosti (HARS) [293]. Skalu popunjava ispitivač na osnovu razgovora sa bolesnikom prema 14 predviđenih simptoma koji se skoruju od 0 (nije prisutno) do 4 (izraženo prisutno). Ukupan skor se kreće od 0 do 56, pri čemu su bolesnici okarakterisani kao anksiozni u slučaju skora ≥ 13 [294]. Skorovanje težine anksioznosti zasnovano je na kriterijuma prethodnih studija i podrazumevalo je

blagu anksioznost: skor < 17; umerena do teška: skor od 18 do 24; izražena anksioznost: skor > 24 [293, 294].

Sva pomenuta testiranja vršena su tokom "ON" perioda, odnosno tokom dobre delotvornosti antiparkinsone terapije.

3.2. Specifični kriterijumi i metode ispitivanja za selekciju bolesnika u ispitivanju morfološkog korelata depresije

3.2.1 Istraživanje uticaja HHS bele mase mozga na depresiju u PB

3.2.1.1 Kriterijumi selekcije bolesnika

Studijom su obuhvaćeni konsekutivni bolesnici pregledani na Klinici za neurologiju od septembra 2008. do novembra 2009. godine. Kriterijumi uključenja bolesnika u studiju bili su: a) starost 60 godina i više; b) jednostrano ili obostrano ispoljeni simptomi PB, sa ili bez poremećaja posturalnosti, (stadijum bolesti I, II, III i IV po Hoehn i Yahrovoj skali [284] za procenu stadijuma PB).

Studijom nisu obuhvaćeni bolesnici: a) vezani za pokretna invalidska kolica ili nepokretni bolesnici (stadijum V po Hoehn i Yahrovoj skali [284]); b) koji su imali kognitivno oštećenja stepena demencije verifikovano na osnovu intervjua sa pacijentom i negovateljem prema DSM IV kriterijumima za demenciju [86]; ili c) sa postignućem na MMSE skali $\leq 25/30$ [288]; d) sa skorom na Skali za procenu apatije > 13 [91].

3.2.1.2 Utvrđivanje faktora rizika za vaskularne bolesti

Evaluacija faktora rizika za vaskularne bolesti podrazumevala je podatke o hipertenziji, hiperholesterolemiji, šećenoj bolesti, statusu pušenja, koronarnoj bolesti srca, atrijskoj fibrilaciji, i tranzitornom ishemičkom ataku. Procena ovih faktora rizika vršena je na osnovu podataka bolesnika i negovatelja, pregledom medicinske dokumentacije bolesnika, kao i uvidom u pisanu, odnosno elektronsku bazu podataka

Klinike za neurologiju (Infomedis sistem). U nejasnim slučajevima obavljeno je dopunsko ispitivanje: biohemijski pregled krvi sa proverom statusa glikemije, holesterolemije i trigliceridemije, kao i kardiološki pregled sa analizom EKG-a. Detalje o korišćenim apsolutnim vrednostima za dijagnostikovanje i detekciju faktora rizika videti u Prilogu 1.

3.2.1.3 Kontrolna grupa ispitanika

Kontrolnu grupu zdravih ispitanika činile su osobe starije od 60 godina, odabrane na osnovu kriterijuma komparabilnosti u pogledu starosti (± 1 godina) i stepena edukacije (± 1 godina) sa grupom ispitanika obolelih od PB. Prema definiciji, u anamnezi zdravih ispitanika nije bilo podataka o neurološkoj ili psihijatrijskoj bolesti. Osobe sa podatkom o hipertenziji, diabetes melitusu, koronarnoj bolesti srca (osim infarkta miokarda), aritmiji, uključujući i atrijalnu fibrilaciju obuhvaćene su ispitivanjem. Ispitanici su detaljno neurološki pregledani, a status vaskularnih faktora rizika evaluiran je na isti način kao i u grupi obolelih od PB.

3.2.1.4 Protokol snimanja MR mozga i procena stepena i lokalizacije HIS promena bele mase

Snimanje mozga MR obavljeno je na aparatu jačine 1.5 Tesla (Avanto Siemens; Siemens AG, Erlangen, Germany) upotrebom sledećih sekvenci: (a) sagitalna sekvenca (sagital spin echo) T1W (T1-weighted) [vreme ponavljanja/echo vreme – 490/7.8] sa presekom na 5 mm i međurastojanjem između pojedinačnih preseka od 0.5 mm (230 mm polje pregleda i matriksom od 320x288, 1 NEX)]; (b) aksijalna turbo spinsekvencija (T2W) [vreme ponavljanja/echo vreme – 6060/111; sa presekom na 5 mm i međurastojanjem između pojedinačnih preseka od 0.5 mm (230 mm polje pregleda i matriksom od 320x240, 2 NEX)], i (c) aksijalna FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekvencija [vreme ponavljanja/echo vreme – 9190/108; sa presekom na 5 mm i međurastojanjem između pojedinačnih preseka od 0.5 mm (230 mm polje pregleda i matriksom od 320x192 matrix, 2 NEX)].

Intenzitet i lokalizacija hiperintenznih promena (HIS) bele mase procenjivane su na T2W i FLAIR sekvencijama, i skorovane na osnovu semikvantitativne vizuelne skale za procenu hiperintenziteta bele mase Scheltensa i saradnika [280].

Skala za kvantifikovanje hiperintenznih promena bele mase [280]

Moždani region	Skor	Način skorovanja
Periventrikularno		
		0 = absent
Okcipitalne (“kape”)	0/1/2	1 = ≤ 5 mm
Frontalne (“kape”)	0/1/2	2 = > 5 mm and < 10 mm
Lateralne (“trake”)	0/1/2	
	Ukupan skor (0-6)	
Duboka bela mase		
		0 = bez lezija
		1 = <3 mm, n ≤ 5
Frontalna	0/1/2/3/4/5/6	2 = <3 mm, n > 6
Parijetalna	0/1/2/3/4/5/6	3 = 4-10 mm, n ≤ 5
Okcipitalna	0/1/2/3/4/5/6	4 = 4 -10 mm, n>6
Temporalna	0/1/2/3/4/5/6	5 = >11 mm, n > 1
		6 = konfluentne
	Ukupan skor (0-24)	
Bazalne ganglije		
Kaudatus	0/1/2/3/4/5/6	
Putamen	0/1/2/3/4/5/6	
Globus pallidus	0/1/2/3/4/5/6	
Talamus	0/1/2/3/4/5/6	
Kapsula interna	0/1/2/3/4/5/6	
	Ukupan skor (0-30)	
Infratentorijalno		
Cerebellum	0/1/2/3/4/5/6	
Mesencefalon	0/1/2/3/4/5/6	
Pons	0/1/2/3/4/5/6	
Medulla	0/1/2/3/4/5/6	
	Ukupan skor (0-24)	

Skala podrazumeva gradiranje HIS bele mase na osnovu veličine lezija, dok se kvantifikovanje promena obavlja u zavisnosti od neuroanatomske lokalizacije. Skorovanje promena se odnosi na četiri neuroratomske moždane celine: periventrikularnu belu masu, duboku belu masu mozga, region bazalnih ganglija i infratentorijalne delove mozga, zasebno za levu i desnu moždanu hemisferu (Tabela 1). Svaki od pomenutih regiona dobija zaseban skor na sledeći način. U periventrikularnom regionu odsustvo lezija se označava skorom 0; postojanje trakastih polja hiperintenziteta debljine ≤ 5 mm, skorom 1; dok se skor 2 odnosi na promene širine ≥ 5 mm. Promene opsežnije od 10 mm skoruju se kao promene duboke bele mase lobusa. HIS lokalizovani u dubokoj i subkortikalnoj beloј masi: bez promena-skor 0; skor 1 – ≤ 5 lezija manjih od 3 mm u prečniku; skor 2 – ≤ 5 lezija većih od 3 mm u prečniku; skor 3 – ≤ 5 prečnika od 4 do 10 mm; skor 4 – > 6 lezija prečnika 4 do 10 mm; skor 5 – više od 1 lezije prečnika većeg od 11 mm; i skor 6 konfluentne lezije. Pomenuti stepen kvantifikovanja promena primenjuje se odvojeno na frontalnu, parijetalnu, okcipitalnu i temporalnu belu masu, kao i na bazalne ganglije i infratentorijalnu belu masu.

Gradiranje i kvantifikovanje promena bele mase obavila su nezavisno, dva iskusna neuradiologa koji nisu imali uvid u kliničke podatke bolesnika. Komprabilnost i pouzdanost između skorova dva radiologa, kao i reproducibilnost nalaza svakog ponaosob određivana je upotrebom dvosmernog modela absolutne saglasnosti i poređenjem koeficijenta korelacije (ICC=intra-class correlation) dobijenog slepom ponovljenom analizom kod deset ispitanika, odabranih metodom slučajnog uzorka. Prema preporukama iz literature vrednosti ICC-a manje od 0.4 označavane su kao nezadovoljavajuće, od 0.4 do 0.75 kao zadovoljavajuće, odnosno odlične ukoliko su bile veće od 0.75 [279, 295, 296].

3.2.2 Metode za procenu stepena moždane atrofije upotrebom MR-VBM analize

3.2.2.1 Kriterijumi selekcije bolesnika

U ovom delu istraživanja uključeni su konsekutivni bolesnici sa PB lečeni na Klinici za neurologiju u periodu od juna 2009. do aprila 2010. godine bez obzira na godine starosti. Obzirom na prirodu VBM analize, studijom su obuhvaćeni samo

desnoruki bolesnici. Ostali kriterijumi uključivanja i isključivanja u istraživanje bili su isti kao i u grupi bolesnika kod kojih su procenjivane strukturne promene na MR mozga. Isto se odnosi i na procenu težine PB, stadijum bolesti, testiranje kognitivnog statusa, postavljanje dijagnoze i kvantifikovanje depresije. Izuzetak je bio status antidepresivne terapije. U ovu vrstu analize nisu uvršteni bolesnici koji su prethodnih 6 meseci koristili antidepresivnu terapiju.

Kontrolnu grupu zdravih ispitanika najvećim delom činili su supružnici bolesnika i radnici Klinike za neurologiju koji nisu bolovali od neurološke ili psihijatrijske bolesti.

3.2.2.2 Parametri snimanja MR mozga i metode VBM analize

MR mozga rađena je na aparatu jačine 1.5 Tesla, Avanto Sistem (Siemens, Erlangen, Germany). Korišćene su sledeće sekvence: (1) dual-echo turbo (DE) spin-echo (vreme ponavljanja - 2.650 msec, eho vreme - 28/113 msec, eho dužina - 5.50 aksijalnih preseka, debljina preseka - 2.5 mm, veličina matriksa - 256 x 256, polje pregleda 250 x 250 mm); i (2) 3-dimenzionalna T1W (prepared rapid acquisition gradient echo) (pravac=inferior-superior; vreme ponavljanja - 2000 ms, eho vreme - 4.72 ms, ugao rotacije - 12°, veličina matriksa 256x224x208, [inferior-superior, anterior-posterior, left-right], voxel rezolucija - 1.0 x 1.0 x 1.0 mm, polje pregleda - 236 x 236 x 236 mm].

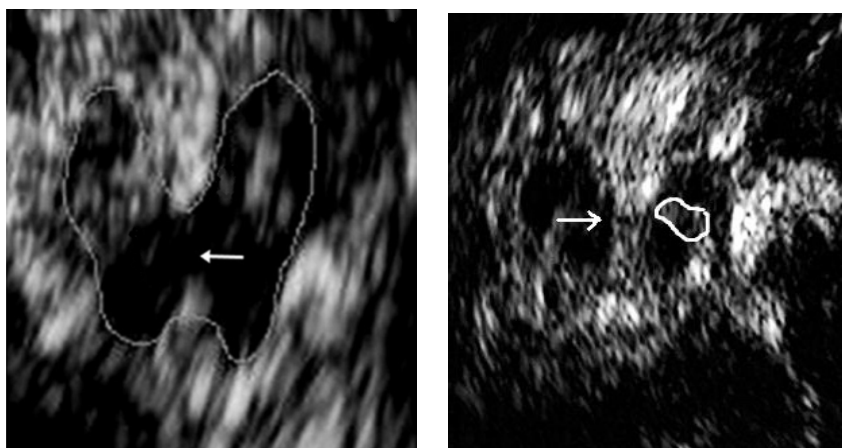
Postprocesionu analizu svih snimaka radio je jedan iskusni radiolog posebno obučen za metode MR-VB morfometrije. Radiolog nije imao uvid u kliničke podatke ispitanika. Hiperintenziteti bele mase identifikovani su na dual-spin eho sekvenci, a stepen oštećenja kvantifikovan je upotrebom preporučenog JIM softverskog paketa (verzija 4.0, Xinapse System, Northans, UK; <http://www.xinapse.com>). VB morfometrijska analiza rađena je upotrebom SPM5 softverskog paketa (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) na platform Matlab 7.0.1 (MathWorks, Natick, MA).

U prvom koraku zapis MR je razdvojen na signal sive mase (SM), bele mase (BM) i likvora, upotrebom standardne opcije SPM5 softverskog modela za segmentovanje snimaka. Nakon ovoga, izdvojene sekvence SM i BM podvrgnute su procesu normalizacije u odnosu na populacione uzorke upotrebom prethodno preporučenog

algoritma [297] difeomorfne anatomske registracije upotrebom metode eksponencijalne algebra analize (DARTEL). Pomenuti postupak usrednjavanja je prethodno preporučen u literaturi u cilju smanjenja fizioloških strukturnih varijacija među ispitanicima [298]. Nakon DARTEL postupka finalna voxel rezolucija iznosila je $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm. Poslednji korak precizne prostorne normalizacije digitalnog signala svakog od odabranih moždanih kompartmana (SM, BM, likvor) podrazumevao je primenu principa Gaussove metode raspodele.

3.3 Transkranijalna parenhimska ehosonografija (TPE)

TPE izvođena je u skladu sa ranije publikovanim studijama u ovoj oblasti [200], korišćenjem kolor-kodiranog faznog ultrazvučnog sistema, transkranijalnom ultrazvučnom sondom od 2,5 MHz (ESAOTE Technos MP, Italija). Ultrazvučno skeniranje izvođeno je kroz oba temporalna koštana prozora, sa dubinom insonacije od 16 cm i dinamičkim opsegom 45–50 dB, od strane dva nezavisna ispitivača, koji su bili slepi za postojanje depresivnosti kod ispitanika, ali ne i za postojanje osnovne bolesti.



Slika 2. Na levoj slici je prikazan aksijalni presek mezencefalona (uokviren isprekidanom linijom, ima oblik leptira) bolesnika sa PB i depresijom: vidi se hiperehogenost SN (uokvireno punom linijom) sa prekinutim, hipoehogenim odnosno nevidljivim raphe (obeleženo punom strelicom). Na desnoj slici vidi se isti presek mezencefalona kod bolesnika sa PB bez depresije: vidi se hiperehogenost SN (uokvireno punom linijom) sa neprekinutim, normoehogenim raphe (obeleženo punom strelicom). (Ljubaznošću Dr M. Mijajlovića).

Ehogenost raphe jedara je gradirana na dvostepenoj skali kao: 1) nevidljivo, prekinuto ili hipoehogeno raphe, što je patološki nalaz; i 2) normoehogeno ili neprekinuto raphe, što predstavlja normalan nalaz [197, 203] (Slika 2).

3.4 Statistička analiza

3.4.1 Metode opšte statističke analize

U cilju testiranja razlika između grupa u zavisnosti od tipa varijabli korišćeni su Studentov T test, ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Mearsonov i Fisherov Chi-kvadrat test u zavisnosti da li se aradilo o nominalnim, ordinalnim ili kategorijalnim varijablama. Nivo značajnosti je podešen na $p < 0.05$ na opštem nivou u cilju eksploracije ponašanja ispitivanih karakteristika. Prilikom sprovođenja mnogobrojnih komparacija nivo značajnosti je podešen na $p < 0.01$, odnosno $p < 0.001$. Za utvrđivanje postojanja povezanosti korišćen je Pearsonov parametrijski, odnosno Spearmanov neparametrijski koeficijent korelacije (ρ).

Za određivanje razlika između grupa korišćeni su analiza varijanse (ANOVA) za kontinuirane (nominalne) parametre, odnosno Kruskal-Wallisova neparametrijska jednosmerna analiza varijanse (ANOVA) ili Mann-Whitney U-test za ordinalne varijable, a Pirsonov χ^2 test i Fišerov test za tačnu verovatnoću za kategorijalne varijable. Post hoc Scheffeova procedura korišćena je za testiranje razlika između pojedinačnih razlika, nakon sprovedene ANOVE.

Multivarijantna regresiona analiza sprovedena je u cilju određivanja povezanosti između HIS lezija bele mase i depresije nakon kontrolisanja potencijalnih doprinosećih varijabli (prediktora). Za utvrđivanje postojanja povezanosti korišćen je Spearman-ov neparametrijski koeficijent korelacije (ρ). Statistički značajnim su smatrane razlike $p \leq 0.05$.

Pouzdanost i varijabilnost skorovanja HIS promena na MR mozga dva nezavisna radiologa determinisana je upotrebom dvosmernog (apsolutna saglasnost) međuklasnog modela korelacije (ICC) za deset slučajno odabranih snimaka. Vrednost ICC koeficijenta < 0.4 je ocenjena kao loša, od 0.4 do 0.75 kao dobra, i > 0.75 kao odlična.

3.4.2 Metode specifične statističke analize

Multivarijantna regresiona analiza sprovedena je u cilju određivanja povezanosti između HIS lezija bele mase i depresije nakon kontrolisanja potencijalnih doprinosećih (prediktora) varijabli.

Logistička regresiona analiza tipa „unapred“ (Linear regression, stepwise forward analysis) korišćena je prilikom ispitivanja uticaja specifičnih fenotipskih karakteristika PB i motornih podtipova (nezavisna varijabla) na depresiju, anksioznost i apatiju. U cilju identifikacije afektivnih podtipova u ispitivanoj kohorti od 732 bolesnika sprovedena je Analiza grupisanja (TwoStep clustering analysis).

Postprocesiona analiza sive i bele mase analizirana je multiplom regresionom analizom. Korišćen je sledeći set linearnih poređenja: 1) PB-Dep vs kontrolni ispitanici, PB-Ndep vs kontrolni ispitanici; 2) svi oboleli od PB vs kontrolni ispitanici; i 3) svaka grupa vs druga grupa. Regioni značajne atrofije tkiva među grupama označeni su u slučaju $p < 0.05$ (bez korekcije). Ista metodologija korišćena i je prilikom poređenja obrazaca atrofije sive i bele mase kod bolesnika sa različitim oblikom depresije (major vs minor). Post hoc analiza povezanosti korišćena je za procenu sličnosti i razlika između različitih grupa obolelih od PB, a statistički značajnim smatrane su razlike $p < 0.001$. Procena korelacije između stepena atrofije sive i bele mase sa skorovima na HDRS i HARS skalama utvrđena je upotrebom linearne regresione analize. Rezultati VBM su procenjivani nakon učinjene korekcije multiplih komparacija pri čemu je kao prag greške korišćen $p < 0.05$, dok je kao nekorigovani statistički prag značajnosti korišćen $p < 0.001$.

Statističke analize rađene su u programima Statistica release (STATISTICA 7) (STATISTICA – data analysis software system – version 7. Tulsa. Stat Soft, Inc. 2004) i u programu SPSS (verzija 16.0 za Windows; SPSS Inc., Chicago, IL).

4. REZULTATI

4.1 Ispitivanje učestalosti i kliničke ekspresije afektivnog sindroma kod obolelih od Parkinsonove bolesti

4.1.1 Demografsko – kliničke karakteristike bolesnika

Istraživanjem su obuhvaćena 732 bolesnika čije su osnovne demografske i kliničke karakteristike prikazane u Tabeli 1. Dve trećine bolesnika su činili muškarci, a prosečna dužina obrazovanja je iznosila oko 12 godina. Starosna struktura bolesnika u momentu ispitivanja prikazana je na Grafikonu 1. Prosečna starost u momentu ispitivanja iznosila je 62.8 godina, a 60.8 % bolesnika je bilo uzrasne dobi od 50 do 70 godina.

Prosečna starost na početku bolesti iznosila je 56.1 godinu, sa rasponom od 22 do 84 godine. Kod 61.2% bolesnika prvi simptomi bolesti ispoljili su se u 6. i 7. deceniji života, a kod 9.4% bolest je počela pre 40. godine života (Grafikon 2).

Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 6.7 godina, a istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici kod kojih je bolest trajala od 3 meseca do 30 godina. Kod približno 80% bolesnika dužina bolesti je bila kraća od 10 godina, a kod 6.8% trajanje bolesti je iznosilo duže od 15 godina. Detaljna distribucija dužine trajanja bolesti prikazana je na Grafikonu 3.

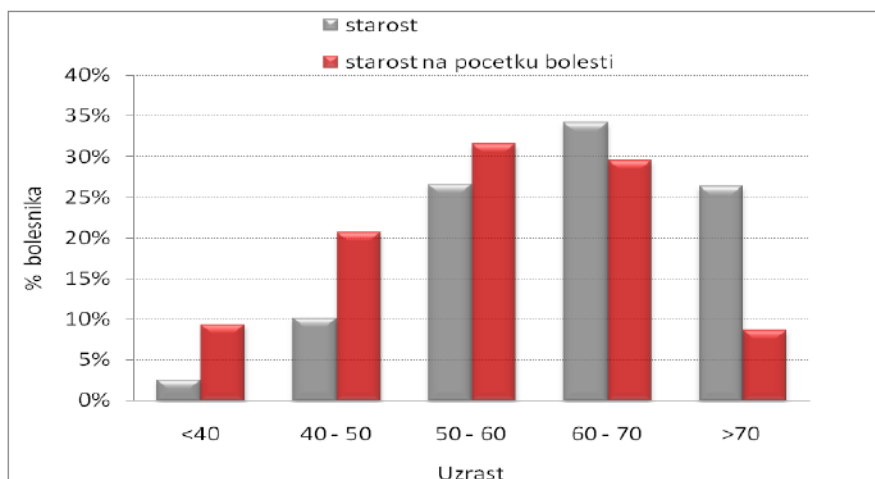
Distribucije stadijuma bolesti i težine motornih simptoma izražene Hoehn & Yahr skalom i UPDRS skorom prikazane su na Grafikonu 3. Prosečan Hoehn & Yahr stadijum iznosio je 2. Najveći broj bolesnika (79.3%) je bio funkcionalno nezavistan, sa obostrano ispoljenim simptomima bolesti i umerenim stepenom motorne onesposobljenosti (Hoehn&Yahr stadijumi 2 i 3). Kod 1% ispitanika uznapređovalost simptoma je onemogućavala samostalno kretanje (Hoen & Yahr 5). Prosečni skor motornih simptoma bolesti tokom „on“ perioda meren UPDRS skalom iznosio je 34.8.

Tabela 1. Kliničko - demografske karakteristike bolesnika

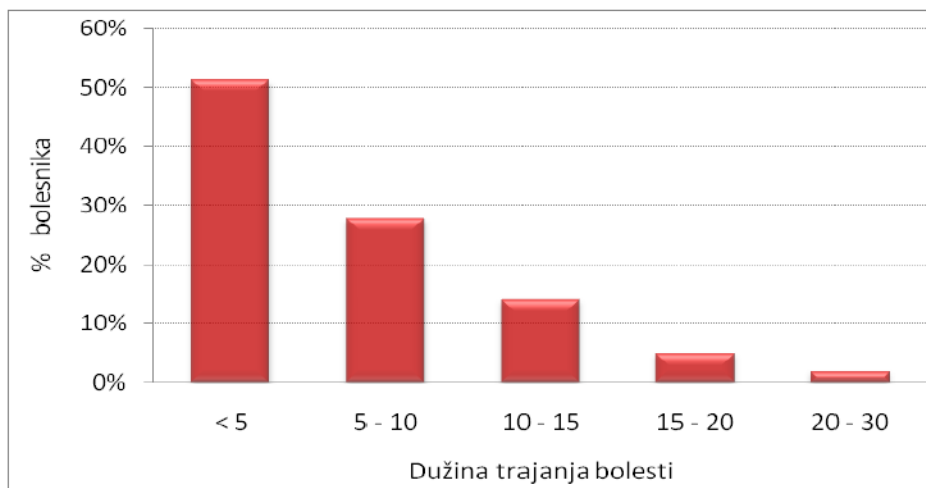
Varijable	Srednja vrednost (SD / %)	Opseg
Demografske karakteristike		
Starost (god)	62.8 (10.5)	26 – 88
Pol (muški %)	63.5%	-
Obrazovanje (god)	11.6 (3.7)	0 – 20
Kliničke karakteristike PB i terapije		
Početak bolesti (god)	56.1 (11.7)	22 – 84
Trajanje bolesti (god)	6.69 (5.3)	0.25 – 30
UPDRS III (ukupni skor)	34.8 (16.2)	5 – 99
LEDD (mg/dan)	609.1 (356.6)	0 – 2134
Hoehn & Yahr stadijum	2.19 (0.8)	1 – 5
Stepen progresije (mediana)	6.23	0.8 - 72
MMSE	27.1 (3.6)	8 -30
Afektivni simptomi		
HDRS	8.9 (6.3)	2-34
HDRS ≥ 14	24.5%	-
HARS	9.7 (6.9)	2 – 37
HARS ≥ 13	31.8%	-
Skala apatije	14.9 (9.3)	3 – 37
Skala apatija ≥ 14	54.3%	-
Halucinacije	14.9%	-
Frizing	38.9%	-
Komplikacije motornog odgovora	58.7%	-

SD – standardna devijacija; UPDRS – Unifikovana skala za kvantifikovanje PB; LEDD - L-dopa ekvivalentna doza lekova; MMSE – Mini mental skala; HDRS – Hamiltonova skala depresije; HARS – Hamiltonova skala anksioznosti.

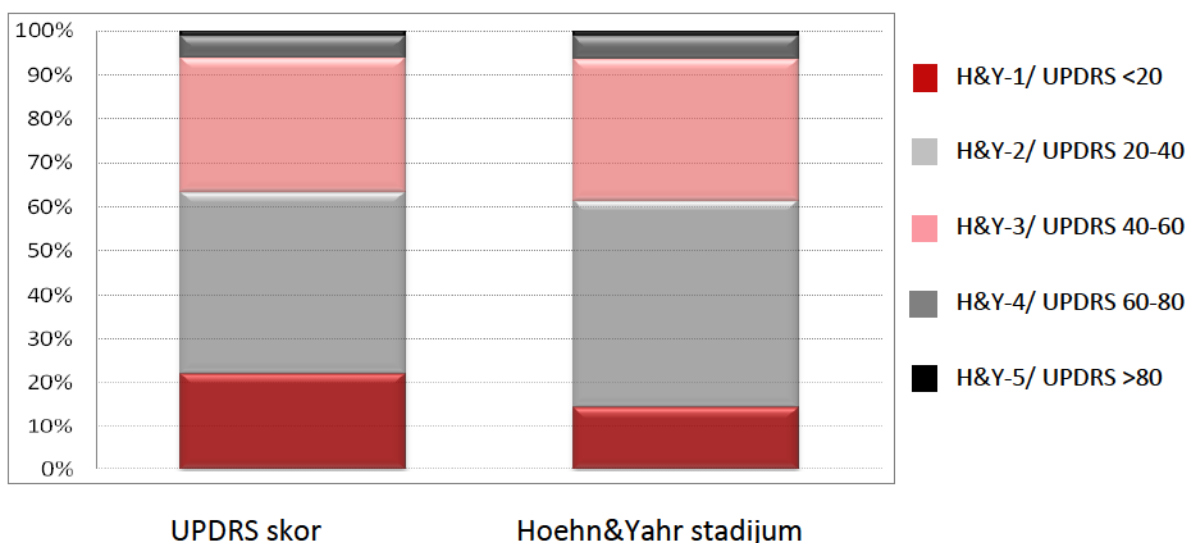
Grafikon 1. Distribucija starosti bolesnika na početku bolesti i u momentu ispitivanja



Grafikon 2. Distribucija dužine trajanja bolesti

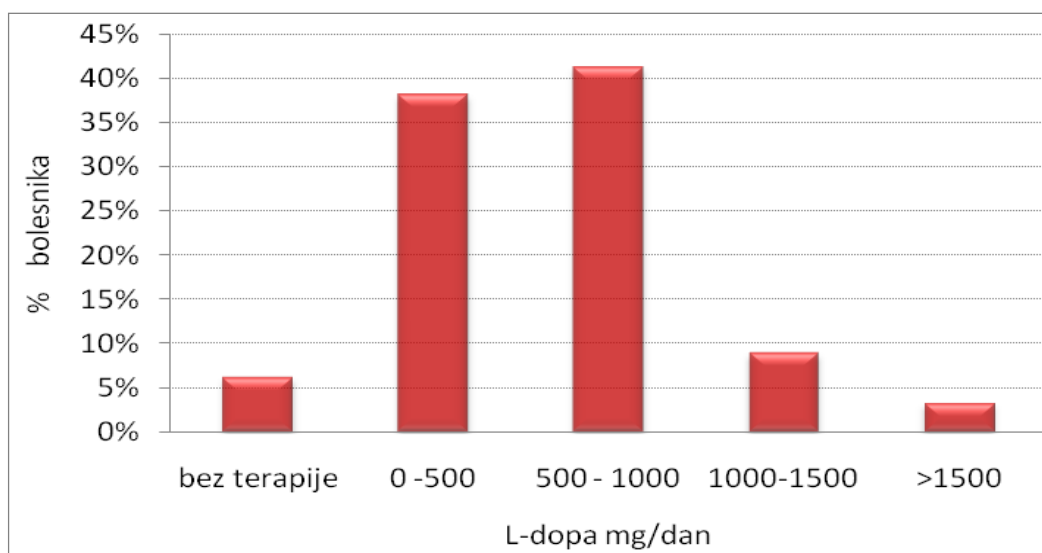


Grafikon 3. Težina bolesti izražena UPDRS skalom i Hoehn & Yahr stadijumom



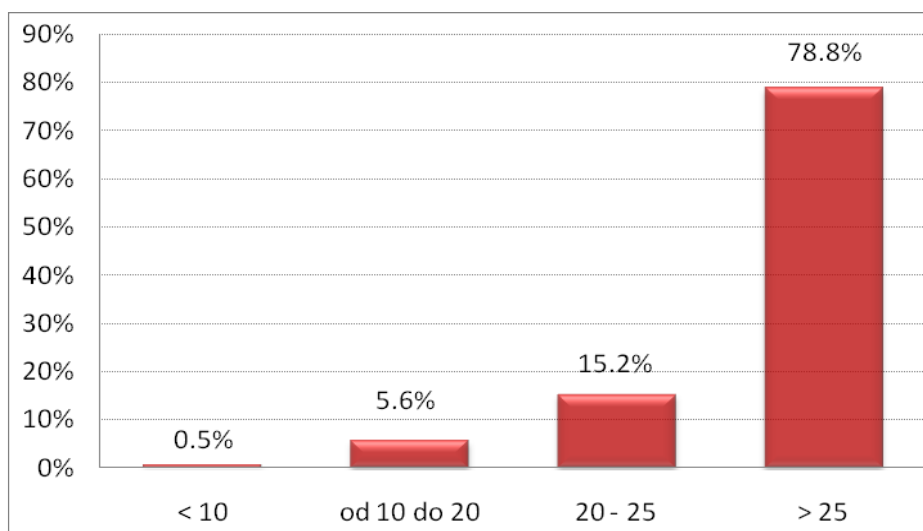
Od ukupnog broja bolesnika kod 6.1% u momentu ispitivanja nije bila započeta dopaminergička terapija. Prosečna dnevna doza dopaminergičke terapije izražena kao ekvivalent doze levodope iznosila je 600 mg/dan, a kod 12% bolesnika doza je bila veća od 1000 mg/dan (Grafikon 5).

Grafikon 5. Distribucija doza dopaminergičke terapije izražena kao ekvivalent L-dope



Distribucija postignuća na MMSE skali je prikazana na Grafikonu 6. Prosečna vrednost skora iznosila je 27.1, i najveći broj bolesnika (78.8%) nije pokazivao značajnije kognitivne ispade, odnosno kod 21.2% bolesnika skor je bio manji od 25.

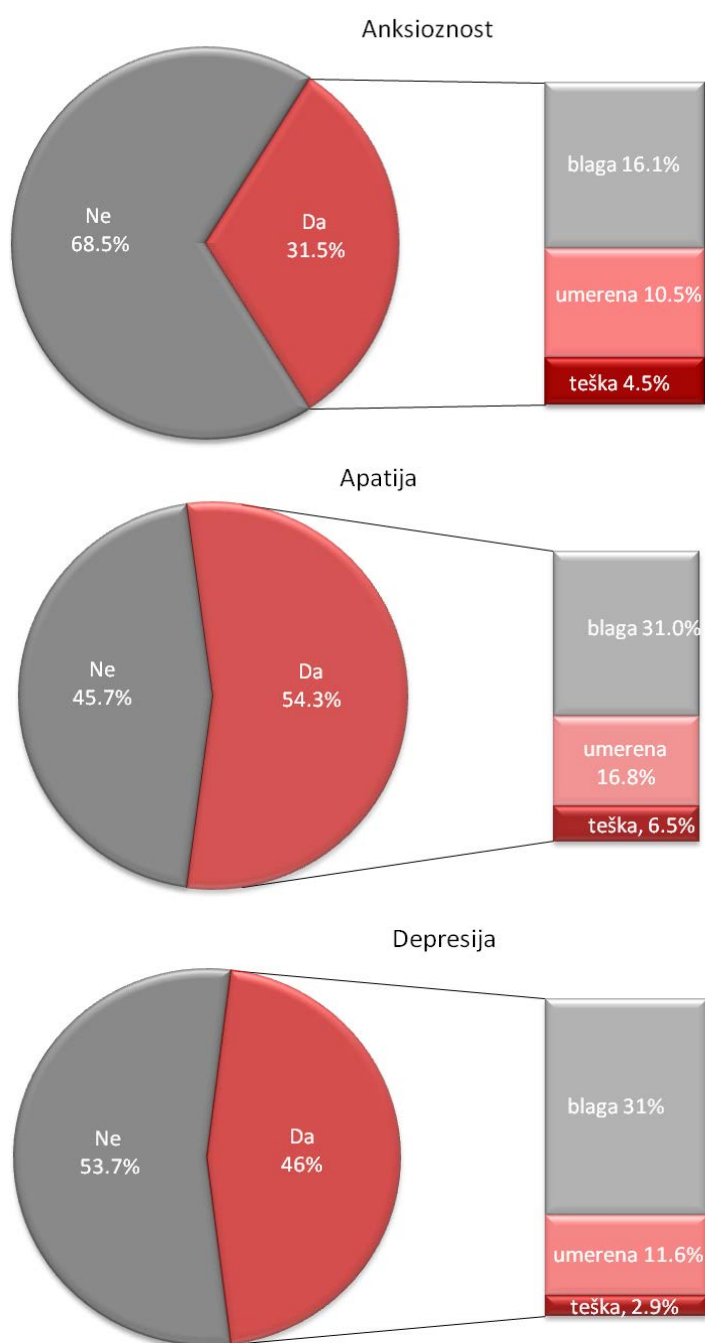
Tabela 6. Distribucija skorova na MMSE skali



4.1.2 Učestalost i težina kliničkog ispoljavanja afektivnih simptoma

Prosečni skorovi na skalama za procenu težine depresije, anksioznosti i apatije iznosili su 8.9, 9.7 i 14.9 poena. Nakon dihotomizovanja bolesnika prema preporučenim *cut-off* skorovima, najčešći afektivni simptom u ispitivanoj grupi je bila apatija (54.3%), potom anksioznost (31.8%), dok je depresija bila prisutna kod 24.5% bolesnika (Tabela 1).

Grafikon 7. Distribucija težine kliničkog ispoljavanja depresije, anksioznosti i apatije

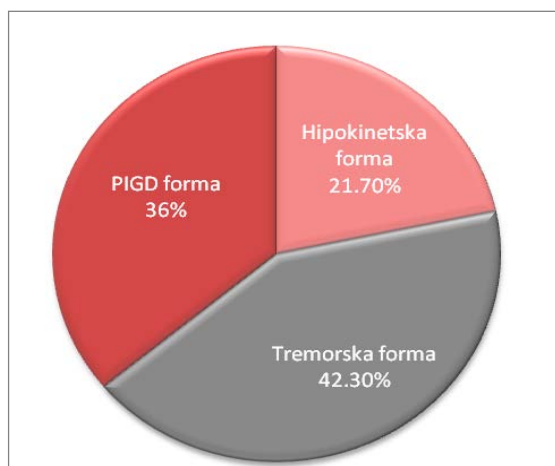


Upotrebom manjeg skora ($\text{HDRS} \geq 7$) za kvantifikaciju težine depresije, simptomi depresivnog raspoloženja su bili prisutni kod 46% bolesnika. Ipak, u daljem delu obrade rezultata korišćeni su rezultati koji su dobijeni upotrebom preporučenih viših *cut-off* skorova. Distribucija težine afektivnih simptoma prikazana je na Grafikonu 7, i pokazuje da je najveći broj bolesnika imao blage do umerene simptome, dok su simptomi izražene anksioznosti, apatije i depresije bili prisutni kod 4.5%, 6.5% i 2.9% bolesnika.

4.1.3 Kliničko-demografske karakteristike u zavisnosti od motornog fenotipa PB

Distribucija bolesnika prema motornim podtipovima PB prikazana je na Grafikonu 8. Najveći broj bolesnika je imao tremorsku formu bolesti (42.3%), zatim PIGD formu (36%), dok su kod 21.7% bolesnika kliničkom slikom dominirali hipo i bradikinezija.

Grafikon 8. Distribucija motornih podtipova PB



Karakteristike demografskih, motornih i nemotornih simptoma kod bolesnika sa različitim podtipovima bolesti prikazane su u Tabeli 2. Bolesnici sa PIGD prezentacijom bolesti su bili u proseku 2.7 godine stariji od bolesnika sa tremorskom, odnosno 3.9 godina stariji od bolesnika sa hipokinetskom formom bolesti, i razlika među grupama je bila statistički značajna. Starost na početku bolesti se nije značajnije razlikovala među grupama. Trajanje bolesti u podgrupi sa PIGD formom bolesti je bilo u proseku statistički značajno duže za 3, odnosno 3.7 godina u poređenju sa tremorskom i

hipokinetiskom formom bolesti. Veći stepen motorne onesposobljenosti izražen Hoehn&Yahr stadijumom i UPDRS skorom u podgrupi sa PIGD formom bolesti bio je praćen i statistički značajno većim dozama dopaminergičke terapije u poređenju sa druga dva motorna podtipa bolesti.

Osim izraženijih motornih parametara bolesti, PIGD podgrupa je ispoljavala i veću učestalost i težinu nemotornih simptoma bolesti. Prosečan skoro na MMSE skali ove podgrupe iznosio je 25.7, i bio je u proseku za 2 poena manji u poređenju sa druga dva motorna podtipa. Pored statistički značajno viših prosečnih skorova na skalama za kvantifikovanje depresije, anksioznosti i apatije u podgrupi sa PIGD formom u poređenju sa ostale dve podgrupe, prosečne vrednosti skorova za depresiju (10.9) i anksioznost (12.3) su dostigle približne vrednosti *cut-off* skorova, dok je prosečna vrednost skora za apatiju (18.9) nadmašila vrednosti koje su preporučene za dihotomizaciju bolesnika na apatične i neapatične.

Tabela 2. Kliničko-demografske karakteristike prema motornim podtipovima bolesti

Varijabla	Hipokinetiska forma	Tremorska forma	PIGD forma	P
N (%)	159 (21.7%)	311 (42.3%)	262 (36%)	-
Starost, god/(SD)	60.9 (10.5)	62.1 (11.0)	64.8 (9.7)	P < 0.05
Godine obrazovanja (SD)	12.5 (3.2)	11.5 (3.5)	11.3 (4.1)	P < 0.05
Starost na početku, god (SD)	55.9 (11.1)	56.1 (11.4)	56.1 (10.9)	P = 0.96
Trajanje bolesti, god (SD)	5.01 (4.2)	5.8 (4.9)	8.8 (5.8)	P < 0.05
LEDD, mg/dan (SD)	511.6 (307.9)	541.9 (341.0)	745.1 (361.1)	P < 0.05
MMSE, srednje (SD)	27.9 (2.8)	27.5 (2.8)	25.7 (4.5)	P < 0.05
HDRS, srednje (SD)	7.2 (4.9)	8.01 (5.8)	10.9 (7.0)	P < 0.05
HARS, srednje (SD)	7.7 (5.6)	8.6 (6.1)	12.3 (7.8)	P < 0.05
Skala apatije, srednje (SD)	11.8 (8.0)	13.2 (9.1)	18.9 (8.9)	P < 0.05
UPDRS III, srednje (SD)	26.1 (13.6)	31.5 (14.6)	44.1 (14.9)	P < 0.05
Hoehn & Yahr, srednje (SD)	1.8 (0.6)	1.9 (0.7)	2.7 (0.8)	P < 0.05

SD – standardna devijacija; UPDRS III – Motorni skor skale za kvantifikovanje PB; LEDD - L-dopa ekvivalentna doza; MMSE – Mini mental skala; HDRS – Hamiltonova skala depresije; HARS – Hamiltonova skala anksioznosti.

4.1.4 Kliničko-demografske karakteristike bolesnika u zavisnosti od kliničkog podtipa PB

U Tabelama 3. i 4. prikazane su kliničko-demografske karakteristike bolesnika u zavisnosti od podtipa PB. Kod 41.8% bolesnika bolest je počela pre 55. godine života. I pored značajno dužeg trajanja bolesti (2.7 godina) ova podgrupa bolesnika se nije značajnije razlikovala u pogledu težine motornih simptoma u poređenju sa bolesnicima sa „klasičnim“ početkom bolesti, o čemu govori i komparabilna doza dopaminergičke terapije kod dve grupe bolesnika. Očekivano, bolest je u ovoj podgrupi počinjala skoro 19. godina ranije. Mlađi oboleli su imali bolja postignuća na MMSE skali, ali su u proseku ispoljavali više skorove na skalama depresije, anksioznosti i apatije. Iako statistički značajna ($p<0.05$), razlika na pomenutim skalama nije se razlikovala za više od jednog poena na svakoj od korišćenih skala.

Dihotomizacija bolesnika na PIGD i ne-PIGD fenotip ukazala je da podgrupa bolesnika sa dominantno aksijalnim simptomima ispoljava statistički visoko značajno manja postignuća na MMSE skali ($p<0.001$), odnosno više skorove na skalama depresije, anksioznosti i apatije ($p<0.001$). Podgrupa bolesnika sa tremorom kao dominantnom karakteristikom ispoljavala je statistički značajno bolja kognitivna postignuća ($p<0.05$) u poređenju sa bolesnicima bez tremora, ali prosečna razlika nije premašivala 1 poen na MMSE skali. Tremorska forma bolesti bila je udružena sa manjim skorovima na svim skalama za procenu težine afektivnih simptoma ($p<0.01$), a najviši stepen statističke značajnosti utvđen je za apatiju ($p<0.001$).

Frizing je bio prisutan kod 38.9% bolesnika. Ova podrupa je bila starija u proseku za 4.4 godine, a bolest trajala 4.8 godina duže u poređenju sa bolesnicima bez frizinga ($p<0.01$). Srednje vrednosti MMSE skora u ovoj podgrupi iznosile su 25.4 i bile su statistički značajno niže u poređenju sa bolesnicima bez frizinga. Visoka statistička značajnost postojala je i u skorovima depresije, a posebno anksioznosti i apatije ($p<0.001$).

Bolesnici sa motornim fluktuacijama (58.6%) bili su u proseku stariji za 2.5 godine i sa 4.7 godina dužom evolucijom bolesti u poređenju sa podgrupom bez motornih komplikacija, ali je bolest kod ove podgrupe počinjala u proseku 2 godine ranije. Step motorne onesposobljenosti, kao i doze antiparkinsonskih lekova bili su statistički značajno veći u ovoj podgrupi u poređenju sa podgrupom bolesnika bez diskinezija i fluktuacija motornog odgovora. Stastički značajna razlika postojala je za

kognitivne i depresivne simptome ($p < 0.05$), dok je visoka statistička značajnost postojala za stepen anksioznosti i apatije ($p < 0.001$) i to na štetu podgrupe bolesnika sa diskinezijama i fluktuacijama motornog odgovora.

U momentu ispitivanja halucinacije su bile prisutne kod 14.7% bolesnika. Ovi bolesnici bili su statistički značajno stariji i sa dužom evolucijom bolesti u poređenju sa bolesnicima bez halucinacija. Stepenn motorne onesposobljenosti u ovoj podgrupi bolesnika bio je značajno manji u poređenju sa bolesnicima bez halucinacija, a doze dopaminergičke terapije su bile veće u proseku za 150 mg/dan. Srednji MMSE skor je iznosio 24.3 poena, što je za 3.1 poena manje u poređenju sa podgrupom bez halucinacija. Bolesnici sa halucinacijama su u proseku imali više skorove na skalama depresivnosti i anksioznosti za 3, odnosno 2 poena, dok je najviši stepen statističke značajnosti postojao za apatiju (20.2 vs 14.2; $p < 0.0001$).

Na osnovu preporučenog modela [22,59] (videti Bolesnici i metode), kod 50.5% bolesnika progresija bolesti je definisana kao spora, dok je 49.5% bolesnika imalo brzu progresiju bolesti (Tabele 1. i 3). Starost u momentu ispitivanja se nije značajnije razlikovala u podgrupama, ali je bolest u podgrupi bolesnika sa bržom progresijom počinjala u proseku 5.5 godina kasnije. Stepenn motornih simptoma bolesti meren UPDRS skalom je bio komparabilan u podgrupama bolesnika, ali su bolesnici sa bržom progresijom bolesti isti stepenn motorne onesposobljenosti dostizali u proseku 6.9 godina ranije. U pogledu skorova na MMSE skali, kao i skali depresivnosti dve pogrupe bolesnika se nisu značajnije razlikovale, dok trend viših skorova na skalama apatije i anksioznosti u podgrupi bolesnika sa bržom progresijom bolesti nije dostigao nivo statistički značajne razlike.

Grupisanje bolesnika u podrupe početnog ($H\&Y \leq 1.5$; 61.3%), odnosno uznapredovalog stadijuma bolesti ($H\&Y \geq 2$; 38.7%) pokazalo je očekivano, statistički značajno duže trajanje bolesti u podgrupi bolesnika sa težim stadijumom bolesti. Bolest je u podgrupi bolesnika uznapredovalog stadijuma počinjala u proseku 2 godine kasnije, i ova podgrupa bolesnika je bila prosečno 7 godina starija u momentu ispitivanja. Bolesnici u uznapredovalom stadijumu bolesti su bili statistički visoko značajno ($p < 0.001$) depresivniji, apatičniji i anksiozniji u poređenju sa bolesnicima u početnom stadijumu bolesti. Srednje vrednosti skorova na MMSE skali su bile za 3 poena manje u podgrupi bolesnika sa uznapredovalim stadijumom bolesti, i ova razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.01$).

Tabela 3. Demografske i kliničke karakteristike podtipova Parkinsonove bolesti

Podtip	N	Pol % M	Starost (god), SV (SD)	Starost na početku bolesti (god), SV (SD)	Trajanje bolesti (god), mediana (SD)	UPDRS (III), ukupan, SV (SD)	LEED (mg/dan), mediana (min-max)	MMSE
Godine početka	732	63.5	62.8 (10.5)	56.1 (11.2)	6.7 (5.3)	34.8 (16.2)	609.1 (356.6)	26.9 (3.6)
< 55 god	306	63.4	53.7 (8.2)	45.2 (6.9)	8.2 (6.3)	34.7 (16.1)	650.3 (409.4)	27.8 (3.2)
>55 god	426	63.6	69.3 (6.4)*	63.8 (5.9)*	5.5 (4.2)*	34.9 (16.3)*	580.3 (311.8)*	26.4* (3.8)
Motorni fenotip								
PIGD	262	62.3	64.8 (9.7)	56.0 (11.2)	8.8 (5.7)	44.1 (14.9)	745.1 (361.2)	25.7 (4.2)
Ostali	470	62.5	61.7 (10.8)*	56.0 (10.9)	5.5 (4.7)*	29.7 (14.5)*	531.8 (330.3)*	27.7 (2.8)*
Motorni fenotip								
Tremorski	311	63.3	62.1 (11.0)	56.1 (11.4)	5.7 (4.9)	31.5 (14.6)	541.9 (341.0)	27.5 (2.8)
Ostali	421	63.6	63.3 (10.2)	55.9 (11.1)	7.4 (5.5)*	37.3 (16.9)*	658.7 (360.2)*	26.5 (4.1)*
Frizing								
Da	285	60.4	65.5 (9.4)	55.7 (11.3)	9.6 (5.8)	46.1 (14.4)	817.3 (347.9)	25.4 (4.3)
Ne	447	68.4	61.1 (10.9)*	56.2 (11.1)	4.8 (4.0)*	27.2 (12.9)*	472.4 (290.3)*	28.0 (2.4)*
Motorne fluktuacije								
Da	429	65.6	63.9 (9.7)	55.2 (10.7)	8.6 (5.4)	41.3 (14.8)	757.9 (336.2)	26.1 (4.1)
Ne	302	62.1	61.3 (11.5)*	57.2 (11.6)*	3.9 (3.8)*	25.7	397.0	28.2 (2.1)*

Podtip	N	Pol % M	Starost (god), SV (SD)	Starost na početku bolesti (god), SV (SD)	Trajanje bolesti (god), mediana (SD)	UPDRS (III), ukupan, SV (SD)	LEED (mg/dan), mediana (min-max)	MMSE
						(13.5)*	(266.5)*	
Halucinacije								
Da	108	61.7	66.8 (8.7)	56.6 (10.8)	10.2 (6.3)	33.1 (15.1)	735.9 (361.7)	24.3 (11.4)
Ne	614	63.8	62.1 (10.7)*	55.9 (11.3)	6.1 (4.9)*	44.4 (18.4)*	588.8 (353.4)*	27.4 (8.5)*
Brzina progresije								
Spora	370	61.3	63.5 (10.1)	53.3 (10.7)	10.2 (5.2)	35.7 (15.6)	730 (353)	26.9 (3.5)
Brza	362	64.7	62.0 (10.9)	58.8 (10.9)*	3.1 (2.2)*	33.9 (16.7)	480.2 (353.2)*	27.1 (3.5)
Stadijum								
Početni	449	62.3	60.1 (10.5)	55.3 (11.2)	4.6 (3.9)	26.4 (11.7)	477.4 (303.6)	28.1 (2.1)
Uznapredovali	283	65.3	67.1 (9.1)*	57.2 (10.9)*	9.9 (5.6)*	48.1 (13.1)*	813.3 (336.3)*	25.1 (4.4)*

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; M – muški pol; MMSE – Mini mental skala; UPDRS III – skor na Unifikovanoj skali za procenu težine motornih simptoma PB; LEED – doza dopaminergičke terapije izražena kroz dozom l-dope u mg/dan; PIGD – podtip PB koji se karakteriše dominantno poremećajem hoda i posturalne stabilnosti; *p<0.05.

Tabela 4. Afektivne karakteristike bolesnika u zavisnosti od kliničkog fenotipa PB

Podtip	n	Pol % M	HAMD	HAMA	Skala apatije
Godine početka	732	63.5	8.9 (6.3)	9.7 (6.9)	15.4 (9.5)
< 55 god	306	63.4	9.2 (6.6)	10.1 (7.1)	14.9 (9.3)
>55 god	426	63.6	8.7 (6.1)*	9.5 (6.8)*	14.3 (9.1)*
Motorni fenotip					
PIGD	262	62.3	10.9 (7.0)	12.3 (7.8)	18.9 (8.9)
Ostali	470	62.5	7.8 (5.5)*	8.3 (5.9)*	12.7 (8.8)*
Motorni fenotip					
Tremorski	311	63.3	8.1 (5.8)	8.6 (6.1)	13.2 (9.1)
Ostali	421	63.6	9.5 (6.6)#	10.6 (7.4)*	16.3 (9.2)*
Frizing					
Da	285	60.4	10.2 (6.5)	12.2 (7.5)	19.1 (9.1)
Ne	447	68.4	8.1 (6.0)*	8.2 (6.1)*	12.2 (8.4)*
Motorne fluktuacije					
Da	429	65.6	9.7 (6.4)	11.8 (7.5)	17.7 (8.9)
Ne	302	62.1	7.8 (5.9)*	6.8 (4.8)*	10.2 (8.1)*
Halucinacije					
Da	108	61.7	11.4 (7.2)	11.9 (7.5)	20.2 (9.3)
Ne	614	63.8	8.5 (6.1)*	9.4 (6.8)*	14.2 (9.1)*
Brzina progresije					
Spora	370	61.3	9.2 (6.4)	10.2 (6.9)	15.7 (8.9)
Brza	362	64.7	8.6 (6.1)	9.3 (6.9)	14.3 (9.6)
Stadijum					
Početni	449	62.3	7.5 (5.4)*	7.8 (5.8)*	12.0 (8.3)
Uznapredovali	283	65.3	11.1 (6.8)	12.8 (7.5)	19.6 (8.9)*

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; M – muški pol; HAMD – Hamiltonova skala za skorovanje depresije; HAMA – Hamiltova skala za skorovanje anksioznosti;

4.1.5. Cluster analiza poremećaja afekta u PB

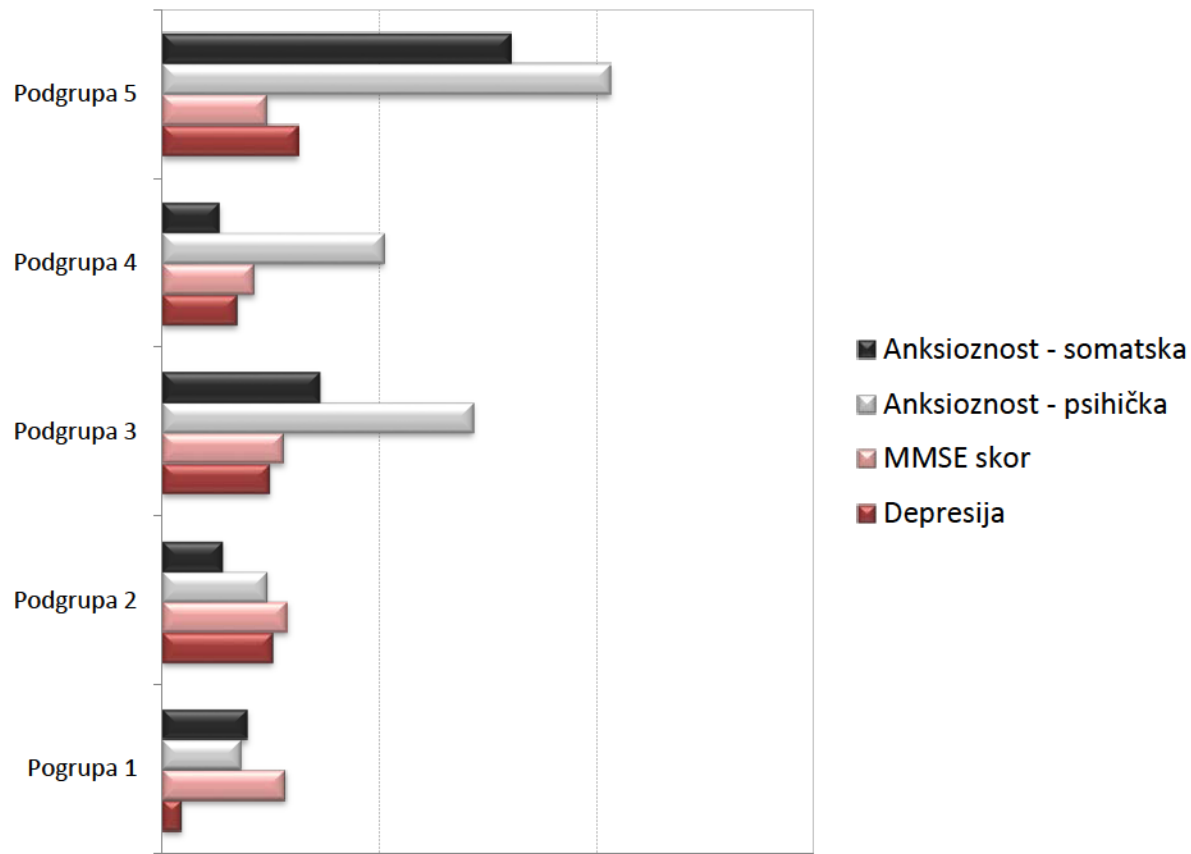
Prvi korak u analizi grupisanja afektivnih simptoma (*cluster analiza*) podrazumevao je sagledavanje prethodno uočenih nedostataka Hamiltonovih skala za depresiju i anksioznost u ovakvoj vrsti analize. Od ranije je poznato da pojedini delovi skale ne odražavaju u potpunosti težinu analiziranog poremećaja, uključujući i kombinovanje trostepenog i petostepenog skorovanja težine poremećaja, zbog čega je uticaj pojedinih delova skale na sveukupan skor nesrazmeran [299]. Bech i saradnici [300,301] naglašavaju multidimenzionalnost skale za depresiju kao mogući nedostatak u tumačenju nalaza, odnosno da je značenje ukupnog skora nedovoljno jasno. Sa druge strane šest pitanja ima unidimenzionalni karakter i njihovom kombinacijom se dobija skala koja ispunjava formalne Rasch kriterijume [302]. Ova, skraćena verzija skale se stoga preporučuje kao validnija mera procene stepena depresije pojedinačnih domena, specifično depresivnog raspoloženja, osećaja krivice, gubitka interesa, psihomotorne retardacije, psihičke anksioznosti i opštih somatskih simptoma. Osim toga, Maier i saradnici [299] upotrebom Rasch analize ukazuju na nedostatke dela koji se odnosi na opšte somatske simptome, dok Shafer i saradnici [303] u skorijoj meta analizi strukture Hamiltonove skale za depresiju sugerišu da delovi koji se odnose na simptome psihičke anksioznosti zapravo dominantno procenjuju simptome anksioznosti, a ne autentične simptome depresije. Zbog svega pomenutog u analizi afektivnih podtipova korišćena su četiri aspekta skale, koji se specifično odnose na depresivno raspoloženje, osećaj krivice, gubitak interesa i psihomotornu retardaciju. Gradiranje odgovora je dihotomizovano (0-odsutno i 1-prisutno), i naknadno graduisano na petostepenoj skali (0-minimalni skor, 4 – maksimalni skor).

Upotreba Hamiltonove skale za skorovanje anksioznosti (HARS) je obuhvatila analizu glavnih komponenti [290]. Prvi korak je je podrazumevao opštu analizu svih 14 pitanja, a naknadna dihotomizacija je podrazumevala izdvajanje psihičkih nasuprot somatskih simptoma anksioznosti. Šest pitanja HARS obuhvata kardinalne simptome

generalizovane anksioznosti prema DSM-IV kriterijumima [86] sa akcentnom na psihičke simptome anksioznosti (anksiozno raspoloženje, osećaj psihičke napetosti, osećaj straha, intelektualne poteškoće, anksiozno ponašanje, i jedan simptom somatske anksioznosti – napetost u mišićima) [304]. U daljoj analizi korišćeni su skorovi dve subskale, prve koja odražava simptome psihičke anksioznosti (anksiozno raspoloženje, osećaj psihičke napetosti, straha, intelektualne poteškoće i anksiozno ponašanje), i druge koja obuhvata sumaciju simptoma somatske anksioznosti (pitanja od 7 do 13 HARS skali, a koja se odnose na mišićne, senzitivne, kardio-vaskularne, respiratorne, gastro-intestinalne, genito-urinarne, i drugi autonomne simptome).

U cilju identifikacije podtipova poremećaja afekta sprovedena je dvostepena *cluster* analiza kojom je izdvojeno 5 klastera afektivnih simptoma u PB (Grafikon 9).

Grafikon 9. Podgrupe afektivno-kognitivnih poremećaja kod bolesnika sa PB



Najveću podgrupu (**Cluster 1** (37.5%)) činili su bolesnici sa niskim skorovima anksioznosti i depresije, kao i visokim skorovima na MMSE skali. Druga podgrupa (**Cluster 2** (19.4%)) se karakterisala izraženim simptomima depresije, ali niskim stepenom anksioznosti, i visokim skorovima na MMSE skali. Kod 20.3% bolesnika bili su prisutni izraženi simptomi depresije i psihičke anksioznosti (**Cluster 3**), ali nizak stepen somatske anksioznosti i visoki skorovi na MMSE skali. Četvrta podgrupa od 9.5% bolesnika (**Cluster 4**) imala je izražene simptome psihičke anksioznosti udružene sa kognitivnog deficitom i relativno nizak stepen depresije. Kod 13.3% bolesnika (**Cluster 5**) postojali su izraženi znaci psihičke i somatske anksioznosti udruženi sa depresijom, i visokim skorovima na MMSE skali.

U Tabeli 5. prikazani su rezultati analize kliničko-demografskih karakteristika 5 afektivnih podgrupa primenom multinomialne logističke regresione analize uz dihotomizaciju kliničkih i demografskih varijabli: pol (muški/ženski), starost (<65/≥65), starost na početku (<55/≥55), stepen progresije (spora<6.23/brza≥6.23), UPDRS III (<23/≥23), LEDD mg/dan (<600/≥600).

Prva podgrupa (Cluster 1) je označena kao ***afektivno zdrava*** i karakterisala se najkraćim trajanjem bolesti, zatim najmanjim stepenom motorne onesposobljenosti, malim prosečnim dozama dopaminergičke terapije i niskim stepenom apatije u poređenju sa ostalim podgrupama. Podgrupa sa izraženim simptomima depresije (Cluster 2) se nije značajnije razlikovala od afektivno zdravih bolesnika u pogledu starosti u momentu ispitivanja i na početku bolesti, kao i težini motornih simptoma bolesti, dozama dopaminergičke terapije i težini apatije zbog je označena kao ***depresivna podgrupa***. Podgrupu bolesnika sa depresijom i visokim stepenom psihičke anksioznosti (Cluster 3) činili su kognitivno očuvani bolesnici koji se nisu značajnije razlikovali od dve prethodne podgrupe u pogledu uzrasta na početku bolesti i starosti u trenutku ispitivanja, ali su se karakterisali značajno dužom evolucijom simptoma, većom motornom onesposobljenošću i višim dozama dopaminergičke terapije u poređenju sa podgrupom bolesnika sa izolovanom depresijom. Težina apatije u ovoj podgrupi je bila veća u poređenju sa

bolesnicima Cluster 2, ali i značajno manja od podgrupa 4 i 5. Ova je grupa je označena kao **depresivno-anksiozna** podgrupa.

Tabela 5. Kliničko-demografske karakteristike afektivno-kognitivnih clustera

Varijabla	Cluster 1 n=268	Cluster 2 n= 139	Cluster 3 n=145	Cluster 4 n=68	Cluster 5 n=95	p
Starost, SV (SD)	61.8 (10.7)	61.1 (10.2)	60.5 (11.0)	71.4 (6.1)	65.7 (8.9)	1,2,3<4,5
Pol (% M)	66.4%	66.2%	62.8%	61.8%	53.7%	-
Starost na početku, SV (SD)	56.3 (11.4)	54.9 (11.1)	53.4 (10.8)	61.7 (9.3)	57.6 (10.6)	1,2,3<4 3<5 1<3,4,5
Trajanje bolesti, SV (SD)	5.3 (5.0)	5.9 (4.8)	7.0 (4.6)	9.7 (6.5)	8.1 (5.2)	2<4,5 4>1,2,3 5>1,2
Skor UPDRS III, SV (SD)	27.9 (13.4)	30.9 (13.7)	37.8 (15.6)	45.2 (17.0)	47.2 (15.4)	
LEDD (mg/day), SV (SD)	535.2 (337.5)	559.1 (352.7)	662.8 (377.0)	726.2 (287.6)	720.1 (368.9)	1<3,4,5 2<4,5 1<3,4,5
Apatija, SV (SD)	9.2 (6.6)	14.2 (7.9)	17.0 (8.3)	18.6 (8.6)	25.1 (7.5)	2<3,4,5 3<4 3<5

SV – srednja vrednost, SD – standardna devijacija; UPDRS III – Motorni skor Unifikovana skala za kvantifikovanje PB; LEDD - L-dopa ekvivalentna doza lekova.

Sledeća podgrupa (Cluster 4) je imala izražene simptome psihičke, ali ne i somatske anksioznosti uz izražen stepen kognitivnog deficita, koji je bio veći ne samo u poređenju sa depresivno-anksioznom podgrupom, već izraženiji i u poređenju sa svim ostalim

podgrupama. Ovu podgrupu su činili najstariji bolesnici (u momentu ispitivanja prosečna starost ove podgrupe je bila za oko 10 godina veća od podgrupe depresivnih i depresivno-anksioznih bolesnika). Težina motornih simptoma i doze dopaminergičke terapije bili su značajno veći u poređenju sa bolesnicima sa izolovanom depresijom. Težina apatije je bila veća u poređenju sa obe napred pomenute afektivne podgrupe zbog čega je ova podgrupa označena kao ***anksiozna sa izraženom apatijom i kognitivnim deficitom***.

Poslednja afektivna podgrupa (Cluster 5) sa izraženim simptomima psihičke i somatske anksioznosti i depresijom, ali normalnim postignućima na MMSE skali, odlikovala se i visokim stepenom apatije, kao i intermedijarnim vrednostima ostalih kliničko-demografskih parametara u poređenju sa ostalim podgrupama zbog čega je označena kao ***mešovita*** afektivna podgrupa.

U Tabeli 6. prikazan je nalaz multinominalne logističke regresione analize nako dihotomizacije bolesnika na kliničke podtipove PB i njihov međuodnos sa identifikovanim afektivnim podgrupama.

Statistički značajno veći broj bolesnika sa početkom bolesti pre 55. godine pripadao je kategoriji depresivnih bolesnika sa izraženim simptomima psihičke anksioznosti (Cluster 3), dok je najmanji broj bolesnika mlađih od 55. godina pripadao kategoriji anksioznih bolesnika sa izraženim simptomima apatije (Cluster 4). U podgrupi bolesnika sa izolovanom depresijom (Cluster 2) starost na početku bolesti se nije značajnije razlikovala.

Bolesnici sa PIGD fenotipom, kao i frizingom su se odlikovali većom učestalošću svih afektivnih podkategorija osim podgrupe sa izolovanom depresijom, dok je statistički značajno veća učestalost PIGD forme i frizinga u poređenju sa ne-PIGD fenotipom detektovana u podgrupi bolesnika sa psihičkom anksioznošću i apatijom (Cluster 4), odnosno u podgrupi sa izraženim simptomima i psihičke i somatske anksioznosti, ali i visokim stepenom apatije (Cluster 5). Interesantno je da je podgrupu bolesnika sa halucinacijama karakterisao gotovo identičan afektivni profil bolesnika, odnosno proporcionalno značajno veća učestalost halucinacija u afektivnim podgrupama 4 i 5. Suprotno ovom nalazu tremorski fenotip bolesti bio je najređi u dve pomenute podgrupe sa visokim stepenom apatije. Afektivne podgrupe sa izraženim stepenom anksioznosti

(Clusteri 3 i 5) bile su statistički značajno češće u podgrupi bolesnika sa FMO i diskinezijama. U različitim afektivnim podtipovima nije bilo značajnije razlike u pogledu brzine progresije bolesti.

Tabela 6. Karakteristike podtipova PB i međudodnos sa kategorijama afektivnih podtipova

Podtip	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Pearson Chi-Square
Godine početka						
< 55 god	38.3%	19.5%	25.2%	5.0%	12.1%	0.002
>55 god	36.9%	19.4%	16.8%	12.7%	14.1%	
Motorni fenotip						
PIGD	24.7%	16.2%	21.2%	15.1%	22.8%	0.000
Ostali	44.7%	21.3%	19.7%	6.4%	7.9%	
Motorni fenotip						
Tremorski	43.5%	20.6%	20.6%	7.0%	8.3%	0.001
Ostali	33.1%	18.6%	20.0%	11.4%	16.9%	
Frizing						
Da	25.9%	12.2%	23.7%	16.2%	21.9%	0.000
Ne	44.9%	24.0%	18.1%	5.3%	7.8%	
Motorne fluktuacije						
Da	27.9%	16.0%	23.9%	11.9%	20.3%	0.000
Ne	51.2%	24.4%	14.9%	6.1%	3.4%	
Halucinacije						
Da	20.4%	16.5%	16.5%	21.4%	25.2%	0.000
Ne	40.3%	19.6%	21.0%	7.7%	11.5%	
Brzina progresije						
Spora	40.1%	20.1%	19.2%	7.4%	13.2%	0.255
Brza	34.8%	18.8%	21.4%	11.7%	13.4%	
Stadijum						
Početni	48.9%	23.5%	17.8%	4.3%	5.5%	0.000
Uznapredovali	19.5%	13.0%	24.2%	17.7%	25.6%	

Polovina bolesnika u početnom stadijumu bolesti je pripadala podgrupi afektivno zdravih bolesnika, dok je najčešći afektivni sindrom u početnom stadijumu bolesti bila izolovana depresija (Cluster 2). Ostali afektivni podtipovi (Clusteri 3, 4 i 5) su proporcionalno bili češći u uznapredovalom stadijumu bolesti, što se posebno odnosi na podtipove sa većim stepenom apatije.

Primenom linearnog regresionog modela u kome su kao zavisne varijable zadate postojanje depresije, odnosno anksioznosti, a kao nezavisne različiti kliničko-demografski parametri bolesti (rani-kasni početak, PIGD-nePIGD fenotip, tremorski-netremorski fenotip, skora-brza progresija bolesti, sa i bez frizinga), podgrupe sa PIGD formom i frizingom su se pokazale kao nezavisni prediktori depresije, dok su se u slučaju anksioznosti izdvojile podgrupe sa ranim početkom bolesti, PIGD formom i frizingom.

Tabela 7. Analiza prediktora depresije i anksioznosti primenom linearne regresione analize

Zavisna varijabla	R	R square	P
Depresija	0.220		0.000
PIGD	0.486	0.049	0.000
Frizing	0.283		0.007
Anksioznost	0.215		0.000
Početak < 55 god	0.466	0.046	0.027
PIGD	0.642		0.032
Frizing	0.809		0.001

PIGD – forma PB sa posturalnom nestabilnošću i poremećajem hoda

Logistička regresiona analiza je sprovedena poređenjem afektivno zdrave sa ostale četiri afektivne podgrupe sa različitim profilom afektivno-kognitivnih poremećaja, a u cilju identifikacije najznačajnijih kliničko-demografskih fenotipova PB (dihotomizacija je učinjena kako je pomenuto u prethodnim analizama) kao prediktora specifičnog afektivnog podtipa (Tabela 8.). Za utvrđivanje postojanja korelacija korišćen je Spearman-ov neparametrijski koeficijent korelacije (ρ). Statistički značajnim su smatrane razlike $p \leq 0.05$.

Tabela 8. Prediktori četiri afektivna podtipa primenom logističke regresione analize

Odnos afektivnih podtipova	1:2			1:3			1: 4			1:5		
	W	df	p	W	df	p	W	df	P	W	df	p
Brzina progresije (spora-brza)	.182	1	.670	.043	1	.835	3.591	1	.058	.251	1	.616
Početak bolesti (< 55; ≥55)	.071	1	.790	2.72 5	1	.099	12.59 8	1	.000	.983	1	.322
Forma bolesti (PIGD-nPIGD)	.001	1	.976	.363	1	.547	.550	1	.458	.137	1	.711
Forma bolesti (trem-Ntrem)	2.11 2	1	.146	2.15 5	1	.142	5.223	1	.022	10.156	1	.001
Frizing (da-ne)	1.53 6	1	.215	7.15 3	1	.007	12.38 8	1	.000	12.903	1	.000
Konstanta	4.59 3	1	.032	.611	1	.435	11.93 4	1	.001	.175	1	.676

W- Wald koeficijent; PIGD - forma PB sa posturalnom nestabilnošću i poremećajem hoda.

Najznačajni prediktor podgrupe sa depresijom i psihičkom anksioznošću (Cluster 3) je frizing, dok su frizing, ne-tremorska forma bolesti i početak nakon 55. godine najznačajniji prediktori afektivne podrupe sa izraženom psihičkom anksioznošću, pridruženom apatijom i izraženim kognitivnim deficitom (Cluster 4). U podgrupi bolesnika sa izraženim simptomima psihičke i somatske anksioznosti, ali očuvanim kognitivnim sposobnostima (Cluster 5) najznačajniji kliničko-demografski prediktori su ne-tremorska forma bolesti i frizing.

4.2 Nalaz transkranijalne parenhimske ehosonografije kod poremećaja afekta

Analiza rafe jedara pomoću transkranijalne parenhimske ehosonografije (TPE) mozga je obuhvatila 279 bolesnika. Kod 142 (52.6%) bolesnika registrovana je normoehogenost rafe jedara, odnosno nalaz je bio normalan, dok je kod preostalih 137 (47.3%) zabeležena hipoehogenost ili diskontinuitet struktura rafe, odnosno nalaz je bio patološki. Odnos i distribucija nalaza TPE rafe jedara kod različitih afektivnih poremećaja, odnosno podgrupa prikazana je u Tabeli 9.

Tabela 9. Nalaz TPE u kod različitih afektivnih poremećaja

Afekta	Ehogenost rafe jedra		Pearson Chi-Square
	Hipoehogeno (%)	Normoehogeno (%)	
Afektivni podtip			
1	47.1	52.9	Ns
2	55.2	44.8	
3	50.7	49.3	
4	54.2	45.8	
5	43.8	56.2	
Depresija			
Da	53.2	46.8	Ns
Ne	47.0	53.0	
Ansioznost			
Da	49.5	50.5	Ns
Ne	49.5	50.5	
Apatija			
Da	46.3	53.7	Ns
Ne	55.0	45.0	

Veća učestalost hipoehogenosti i/ili diskontinuiteta struktura rafe zabeležena je u grupi depresivnih u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima, kao i u depresivnoj, odnosno podgrupi koja je osim depresije i anksioznosti ispoljavala značajan stepen apatije, ali zabeležene razlike nisu dostigle nivo statističke značajnosti. Zabeležena veća učestalost normoeohogenosti rafe jedara u afektivno zdravoj podgrupi bolesnika u poređenju sa podgrupom koja je ispoljavala bar neki afektivni poremećaj takođe nije bila statistički značajna.

4.3 Studija uticaja HIS bele mase na depresiju u Parkinsonovj bolesti

4.3.1 Osnovne demografsko-kliničke karakteristike bolesnika i kontrolnih ispitanika

Od sedamdeset sukcesivno testiranih bolesnika ukupno 59 je zadovoljilo kriterijume za uključivanje u studiju. Od ovog broja 34 bolesnika je ispunjavalo DMS-IV kriterijume za dijagnozu depresije (PB-Dep). Kod 20 bolesnika klinička slika je ispunjavala kriterijume za veliku depresivnu epizodu (major depresiju), dok je kod preostalih 14 dijagnostikovana mala depresivna epizoda (minor depresija). Grupu zdravih kontrola činilo je 30 ispitanika. Demografsko-kliničke karakteristike bolesnika i kontrolnih ispitanika prikazane su u Tabeli 10.

Prosečna starost bolesnika iznosila je 67.5 godina i nije se značajnije razlikovala među grupama. U grupi bolesnika sa PB bez depresije (PD-Ndep) većinu (72%) su činili bolesnici muškog pola, u kontrolnoj grupi žene (67%), dok je u grupi depresivnih bolesnika sa PB distribucija polova bila podjednaka. U poređenju sa depresivnim, nedepresivni bolesnici i zdravi ispitanici su imali dve, odnosno četiri godina duže edukaciju.

Uzrast na početku bolesti prosečno je iznosio 62 godine i nije se statistički značajno razlikovao među obolelima. Raspon dužine trajanja bolesti je iznosio od 3 meseca do 20 godina, a u momentu testiranja kod obolelih od PB sa i bez depresije prosečno trajanje bolesti iznosilo je 6.1, odnosno 4.9 godina, i nije se značajnije razlikovalo među grupama.

Tabela 10. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa Parkinsonovom bolešću i depresijom (PB-Dep), bez depresije (PB-Ndep) i kontrolnih ispitanika

	PB-Ndep	PB-Dep	Kontrole	P
N	25	34	30	
Uzrast (godine)*	67.7 ± 5.8	68.1 ± 6.7	66.1 ± 5.1	0.59
Min-max (godine)	(60-79)	(60-80)	(61-78)	
Pol ž/m	7/18	17/17	20/10	0.01
% pol	28% ž	50% ž	67% ž	
	72 % m	50% m	33% m	
Edukacija (godine)*	12.3 ± 3.6	10.2 ± 4.0	14.7 ± 3.3	0.005
Min-max (godine)	(4-17)	(4-18)	(8-18)	
Uzrast na početku bolesti*	62.9 ± 4.6	61.6 ± 8.0	Neprimenjivo	0.51
Min-max (godine)	(56-73)	(44-75)	Neprimenjivo	
Trajanje bolesti	4.9 ± 4.6	6.2 ± 4.9	Neprimenjivo	0.33
Min-max (godine)	(0.20-19.0)	(1-20.0)	Neprimenjivo	
H&Y stadijum #			Neprimenjivo	
I	6 (24%)	3 (9%)		
II	14 (56%)	22 (65%)		
III	5 (20%)	7 (21%)		
IV		2 (5 %)		
UPDRS ukupni*	28.0 ± 11.6	31.3 ± 10.3		0.03
Min-max	12-57	13-60		
UPDRS motorni*	13.8 ± 6.3	16.5 ± 6.4	Neprimenjivo	0.03
Min-max	(3-25)	(6-28)		
MMSE*	27.9 ± 1.4	27.5 ± 1.5	29.0 ± 1.1	0.76
Min-max	(25-30)	(25-30)	(27-30)	
Skor na Hamiltonovoj skali*	9.7 ± 3.9	20.6 ± 6.42	6.1 ± 2.4	0.00
Min-max *	(0-18)	(11-37)	(3-10)	

* vrednost iskazana kao srednjaj vrednost ± SD ; # u zagradi prikazan procenat pacijenata u određenoj grupi; UPDRS - Unifikovana skala za skorovanje Parkinsonove bolesti; H&Y - Hoehn i Yahr skala za procenu stadijuma PB; MMSE - Mini Mental Tets; HDRS – Hamiltonova skala za skorovanje depresije; ž – ženski; m - muški;

Najveći broj bolesnika u obe grupe je imao obostrano izražene simptome bolesti, (H&Y skor=2), i svi su, osim dva bolesnika (5%) u grupi depresivnih bolesnika sa PB (PB-Dep), bili samostalno pokretni i fizički nezavisni u trenutku testiranja. Bolesnici sa PB i depresijom su u poređenju sa bolesnicima bez depresije imali 2.2, odnosno 2.6 boda više na skalama ukupnog, odnosno motornog UPDRS skora i ova razlika je bila statistički značajna.

Zbog unapred definisanih kriterijuma skorovi na MMSE skali su se kretali u rasponu od 25 do 30, a prosečni skorovi se nisu razlikovali među ispitivanim grupama. Očekivano, skorovi na Hamiltonovoj skali depresivnosti bili su statistički značajno veći u grupi depresivnih bolesnika (20.65 ± 6.42), ali se nisu značajnije razlikovali između grupe bolesnika sa PB bez depresije (9.72 ± 3.95) i zdravih ispitanika (6.14 ± 2.47).

4.3.2 Odnos faktora rizika za vaskularne bolesti mozga u različitim grupama ispitanika

Učestalost faktora rizika u različitim grupama ispitanika prikazana je u Tabeli 11. Primenom Hi kvadrat testa utvrđena je statistički značajno veća učestalost bolesnika sa najmanje jednim faktorom rizika za VB mozga u grupi nedepresivnih bolesnika sa PB (80%), u poređenju sa kontrolnim ispitanicima (73,33%), dok se učestalost nije razlikovala između bolesnika sa i bez depresije. Učestalost dva i više faktora rizika bila je veća u grupi depresivnih (44,12%), u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima (24%) i zdravim kontrolama (30%), ali razlika nije dostigla statističku značajnost. Trend veće učestalosti arterijske hipertenzije zabeležen je u grupi depresivnih u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima, ali se učestalost nije statistički značajno razlikovala među grupama. Statistička značajnost među grupama nije postojala ni u pogledu učestalosti ostalih faktora rizika za VB mozga.

Tabela 11. Učestalost i distribucija faktora rizika kod ispitivanih grupa

Faktor rizika	PB-D N=34	PB-ND N=25	KI N=30	PB* vs KI	PB-D* vs KI	PBND* vs KI	PB-D* vs PB-ND
Hipertenzija, n (%)	17 (50)	9 (36)	14 (46.6)	0.89	0.11	0.72	0.06
Bolesti srca, n (%)	5 (14.7)	8 (32)	8 (26.6)	0.62	0.23	0.66	0.11
DM tip II, n (%)	6 (17.6)	4 (16)	6 (20)	0.72	0.81	0.71	0.89
Povišene vrednosti holesterol, n (%)	10 (29.4)	7 (28)	9 (30)	0.91	0.96	0.88	0.90
Snižene vrednosti HDL, n (%)	14 (41)	10 (40)	11 (36.7)	0.71	0.71	0.80	0.93
Najmanje jedan faktor rizika, n (%)	25 (73.5)	20 (80)	22 (73.3)	0.76	0.98	0.01	0.56
≥2 faktora rizika, n (%)	15 (44,1)	6 (24)	9 (30)	0.59	0.24	0.62	0.07

* U kolonama je prikazana vrednost statističke značajnosti između poređenih grupa dobijena primenom Hi kvadrat testa. KI – kontrolni ispitanici; PB –D – depresivni bolesnici sa PB, PBND – nedeprativni bolesnici sa PB

4.3.3 Distribucija, učestalost i težina HIS promena bele mase kod obolelih od PB i kontrolnih ispitanika

Komparabilnost nalaza dva radiologa, kao i reproducibilnost nalaza svakog ponaosob bila je odlična (ICC=0.91) za periventrikularni region, i HIS promene duboke, lobarne bele mase (ICC=0.85), zadovoljavajuća za region BG (ICC=0.74), i loša za infratentorijalne regione (ICC=0.39). Zbog ovoga, nalazi dobijeni za infratentorijalne regione nisu uključeni u dalju analizu korelacije skorova i kliničkih parametara.

Kako se može videti u Tabeli 12., prema učestalosti HIS promene bele mase u grupi obolelih od PB i kontrolnih ispitanika bile su najzastupljenije u: dubokoj beloј masi (79.7% bolesnika sa PB i 73% kontrolnih ispitanika), od čega su promene dominantno bile lokalizovane u frontalnim (74.6% bolesnika sa PB i 73.3% kontrolnih ispitanika), i parijetalnim regionima (35.6% bolesnika sa PB i 46,7% kontrolnih ispitanika).

Tabela 12. Učestalost HIS promena bele mase prema moždanim regionima kod bolesnika sa PB i depresijom (PB-Dep), PB bez depresije (PB-Ndep) i kontrolnih ispitanika

	PB n=59	PB-Ndep n= 25	PB-Dep n= 34	Kontrole n= 30	P
Duboka bela masa					
Frontalno, n i (%) sa lezijama	44 (74.6)	14 (56)	30 (88.1)	22 (73.3)	0.03*
Temporalno, n i (%) sa lezijama	14 (23.7)	8 (32)	6 (17.6)	2 (6.7)	0.06
Parijetalno, n i (%) sa lezijama	21 (35.6)	10 (40)	21 (61.8)	14 (46.7)	0.23
Okcipitalno, n i (%) sa lezijama	11 (18.6)	5 (20)	6 (17.6)	6 (20)	0.96
Ukupno duboka bela masa, n i (%) sa lezijama	47 (79.7)	16 (64)	31(91)	22 (73.3)	0.03*
Periventrikularna bela masa, n i (%) sa lezijama	32 (54.2)	10 (40)	22 (64.7)	9 (30)	0.02*
Basalne ganglije, n i (%) sa lezijama	24 (40.7)	8 (32)	16 (47.1)	3 (10)	0.005*

Periventrikularno lokalizovane promene bile su prisutne kod više od polovine (54.2%) bolesnika sa PB, i kod 30% zdravih kontrola, odnosno kod 40% obolelih i 10 % kontrolnih ispitanika u regionu BG. U ostalim regionima duboke bele mase HIS promene zabeležene su u značajno manjem procentu. Učestalost HIS promena bele mase nije se statistički značajno razlikovala između grupe obolelih od PB i zdravih ispitanika. Poređenje učestalosti HIS promena između grupa bolesnika sa PB i depresijom i bez depresije pokazalo je statistički značajno veću učestalost lezija u grupi depresivnih bolesnika posmatrano ukupno za sve regione duboke bele mase (PD-Dep=91% vs PD-Ndep=64%), kao i izdvojeno za duboku belu masu frontalnih regiona (PD-Dep=88.1% vs PD-Ndep=56%). Značajno veća učestalost HIS promena bele mase kod depresivnih bolesnika (64.7%) u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima (40%), ali i zdravim kontrolama (30%) bila je prisutna u periventrikularnim regionima, kao i u regionu BG (47.1% vs 30% vs 10%).

Za poređenje opsežnosti HIS promena bele mase kod različitih grupa ispitanika korišćeni su skorovi prema semikvantitativnoj skali Scheltensa i saradnika [280].

Kvantifikovane na ovaj način HIS promene bele mase u svim ispitivanim grupama bile su najopsežnije u dubokoj beloј masi mozga, dominantno frontalnih regiona, a potom u beloј masi periventrikularnih regiona. Stepен promena se nije značajnije razlikovao u grupi obolelih od PB u poređenju sa zdravim kontrolama ni u jednom od selektovanih regiona duboke bele mase mozga. Statistička značajnost utvrđena je za periventrikularno lokalizovane promene, kao i promene u region BG.

Primenom Mann-Whitney U testa, poređenje skorova među različitim grupama, pokazalo je statistički značajno više skorove u regionima periventrikularne bele mase u grupi bolesnika sa PB i depresijom (skor 2.32) u poređenju sa bolesnicima bez depresije (skor 1.08) i zdravim kontrolama (skorovi 0.76). Skorovi HIS promena u regionu BG bili su statistički značajno veći kod depresivnih bolesnika (skor 1.58) u poređenju sa zdravim kontrolama (skor 0.30) (Tabele 13. i 14.).

Tabela 13. Stepen HIS bele mase mozga prema moždanim regionima kod bolesnika sa PB i depresijom (PB-Dep), PB bez depresije (PB-Ndep) i kontrolnih ispitanika

Moždani region	PB n=59	PB-Ndep n= 25	PB-Dep n= 34	Kontrole n= 30	P
Frontalni					
Skor, srednja vrednost (SD)	3.31 (3.1)	2.76 (3.4)	3.85 (2.9)	3.26 (3.0)	0.20
min-max broj lezija	0-10	0-9	0-10	0-10	
Temporalni					
Skor, srednja vrednost (SD)	0.63 (1.4)	0.72 (1.4)	0.50 (1.3)	0.20 (0.8)	0.07
min-max broj lezija	0-6	0-6	0-5	0-3	
Parijetalni					
Skor, srednja vrednost (SD)	1.94 (2.8)	1.44 (2.3)	2.44 (3.1)	1.63 (2.3)	0.23
min-max broj lezija	0-9	0-8	0-9	0-6	
Okcipitalni					
Skor, srednja vrednost (SD)	0.35 (0.9)	0.32 (0.7)	0.38 (1.1)	0.26 (0.6)	0.97
min-max broj lezija	0-6	0-3	0-6	0-2	
Ukupni skor duboke bele mase					
Skor, srednja vrednost (SD)	6.31 (7.0)	5.24 (6.9)	7.17 (7.1)	5.36 (5.6)	0.19
min-max broj lezija	2-24	2-20	4-24	2-19	
Periventrikularno					
Skor, srednja vrednost (SD)	1.76 (1.9)	1.08 (1.8)	2.32 (2.3)	0.76 (1.5)	<0.005*
min-max broj lezija	0-6	0-6	0-6	0-6	

Moždani region	PB n=59	PB-Ndep n= 25	PB-Dep n= 34	Kontrole n= 30	P
Bazalne ganglije					
Skor, srednja vrednost (SD)	1.33 (1.9)	1.08 (1.8)	1.58 (2.0)	0.30 (1.1)	<0.002*
min-max broj lezija	0-7	0-6	0-7	0-6	

(SD) – standardna devijacija; * - statistički značajna razlika na osnovu Mann Whitney U test za poređenje između grupa PD-Dep, PD-Ndep, i kontrola

Tabela 14. *Post hoc* analiza poređenja učestalosti i težine HIS promena kod bolesnika sa PB-Dep, PB-Ndep i kontrolnih subjekata

Moždani region	PB-Ndep (n=25)	PB-Dep (n=34)	Kontrol e (n=30)	p	Post hoc analiza
<i>Frontalni</i>					
Sa lezijama, n (%)	14 (56)	30 (88.1)	22 (73.3)	0.02	PB-Ndep vs PB-Dep ^b
Skor, srednja vrednost (SD)	2.8 (3.4)	3.9 (2.9)	3.3 (3.0)	NS	
<i>Temporalni</i>					
Sa lezijama, n (%)	8 (32)	6 (17.7)	2 (6.7)	NS	
Skor, srednja vrednost (SD)	0.7 (1.5)	0.5 (1.3)	0.2 (0.8)	NS	
<i>Parijetalni</i>					
Sa lezijama, n (%)	10 (40)	21 (61.8)	14 (46.7)	NS	
Skor, srednja vrednost (SD)	1.4 (2.3)	2.4 (3.1)	1.6 (2.3)	NS	
<i>Okcipitalni</i>					
Sa lezijama, n (%)	5 (20)	6 (17.7)	6 (20)	NS	
Skor, srednja vrednost (SD)	0.3 (0.7)	0.4 (1.1)	0.3 (0.6)	NS	
<i>Ukupni skor duboke bele mase</i>					

Moždani region	PB-Ndep (n=25)	PB-Dep (n=34)	Kontrol e (n=30)	<i>p</i>	Post hoc analiza
Sa lezijama, n (%)	16 (64)	31(91)	22 (73)	0.03	PB-Ndep vs PB-Dep ^b
Skor, srednja vrednost (SD) <i>Periventrikularni skor</i>	5.2 (6.9)	7.2 (7.1)	5.4 (5.6)	NS	
Sa lezijama, n (%)	10 (40)	22 (64.7)	9 (30)	0.016	PB-Dep vs PB-Ndep i K ^a
Skor, srednja vrednost (SD) <i>Bazalne ganglije</i>	1.1 (1.8)	2.3 (2.3)	0.8 (1.5)	0.005	PB-Dep vs K ^a PB-Dep vs PB-Ndep ^b
Sa lezijama, n (%)	8 (32)	16 (47)	3(10)	0.005	PB-Dep vs K ^a
Skor, srednja vrednost (SD)	1.1 (1.8)	1.6 (2.0)	0.3 (1.1)	0.005	PB-Dep vs K ^a

^a Kruskal-Wallis ANOVA za poređenje multiplih nezavisnih grupa; ^b Mann Whitney U test za poređenje između grupa PB-Dep, PB-Ndep, i kontrola; SD – standardna devijacija; K – kontrolni subjekti

4.3.4 Analize korelacije stepena HIS promena sa kliničko-demografskim karakteristikama

Ispitivanje korelacije skorova HIS promena bele mase sa kliničko-demografskim karakteristikama bolesnika nije pokazala statistički značajnu udruženost opsežnosti lezija bele mase ni za jedan od ispitivanih moždanih regiona sa polom bolesnika, starošću na početku bolesti i vremenom koje je proteklo od početka simptoma do dijagnoze PB (Tabela 15). Postojao je trend udruženosti viših skorova HIS lezija lokalizovanih u periventrikularnim regionima i BG sa starošću bolesnika, ali vrednosti nisu dostigle statističku značajnost. Statistički značajna korelacija postojala je između dužine trajanje bolesti i skorova HIS promena u periventrikularnom regionu ($p=0.001$) i BG ($p=0.002$) (Tabela 15).

Ispitivanje udruženosti između stepena HIS skorova bele mase različitih regiona mozga sa kognitivno-afektivnih karakteristikama svih bolesnika nije pokazalo statistički značajnu udruženost između skorova na skalama depresivnosti i MMSE testu i opsežnosti promena bele mase. Trend udruženosti između skora HIS promena duboke bele mase parijetalnih regiona i postignućima na MMSE testu nije dostigao statističku značajnost ($p=0.06$) (Tabela 14).

Tabela 15. Korelacija skorova HIS bele mase i kliničko-demografskih parametara

Kliničko-demografske karakteristike bolesnika	Korelacija sa skorom HIS skorom bele mase prema moždanim regionima					
	Pv	DbmF	DbmP	DbmO	DbmT	Bg
Pol	$p=0.69$	$p=0.97$	$p=0.65$	$p=0.94$	$p=0.15$	$p=0.66$
Starost	$p=0.09$	$p=0.23$	$p=0.42$	$p=0.29$	$p=0.72$	$p=0.07$
Starost na početku bolesti	$p=.078$	$p=0.78$	$p=0.56$	$p=0.02$	$p=0.99$	$p=0.97$
Trajanje bolesti	$p=0.01^*$	$p=0.28$	$p=0.83$	$p=0.1$	$p=0.67$	$p=0.02^*$
Latenca pri postavljanju dijagnoze	$p=0.97$	$p=0.15$	$p=0.83$	$p=0.49$	$p=0.92$	$p=0.27$

Pv – paraventrikularni region; Dbm – duboka bela masa, F – frontalno, P – parijetalno, O – okcipitalno, T – temporalno, Bg – bazalne ganglije.

Tabela 16. Korelacija skora HIS promena bele mase sa MMSE skorom i skorovima na skalama depresivnosti kod svih analizanih bolesnika sa PB

Parametri	Korelacije skora HIS promena prema moždanom regionu						
	DbmF	DbmP	DbmO	DbmT	DbmUk	Bg	Pv
HDRS skala	$p=0.87$	$p=0.71$	$p=0.23$	$p=0.39$	$p=0.84$	$p=0.69$	$p=0.32$
MMSE	$p=0.46$	$p=0.06$	$p=0.09$	$p=0.93$	$p=0.35$	$p=0.97$	$p=0.89$

HDRS – Hamiltonova skala za skorovanje depresije; Pv – paraventrikularni region; Dbm – duboka bela masa, F – frontalno, P – parijetalno, O – okcipitalno, T – temporalno, Bg – bazalne ganglije, Uk – ukupno.

Analiza u grupi depresivnih bolesnika sa PB (Tabela 17) pokazala je statistički značajnu udruženost između težine depresije (Beckova skala depresivnosti) i stepena HIS promena periventrikularne bele mase ($p=0.04$). Trend udruženosti između HIS promena duboke bele mase frontalnih regiona i težine depresije (Hamiltonova skala depresivnosti) nije dostigao statističku značajnost ($p=0.06$). Statistički značajna udruženost postojala je i između skora HIS promena duboke bele mase parijetalnih regiona i postignuća na MMSE skali.

Tabela 17. Korelacija skora HIS promena bele mase sa MMSE skorom i skorovima na skalama depresivnosti kod obolelih od Parkinsonove bolesti sa depresijom

Parametri	Korelacije skora lezija prema moždanom regionu						
	DbmF	DbmP	DbmO	DbmT	DbmUk	Bg	Pvbm
BSD	$p=0.13$	$p=0.59$	$p=0.08$	$p=0.81$	$p=0.31$	$p=0.60$	$p=0.04^*$
HDRS	$p=0.06$	$p=0.72$	$p=0.20$	$p=0.53$	$p=0.31$	$p=0.21$	$p=0.55$
MMSE	$p=0.16$	$p=0.02^*$	$p=0.49$	$p=0.31$	$p=0.07$	$p=0.85$	$p=0.80$

HDRS-Hamiltonova skala depresije; BSD – Beckova skala depresije; Pv – paraventrikularni region; Dbm – duboka bela masa, F – frontalno, P – parijetalno, O – okcipitalno, T – temporalno, Bg – bazalne ganglije, Uk - ukupno; * statistički značajne korelacije prema.

U cilju ispitivanja udruženosti težene depresije sa različitim kliničkim parametrima bolesti, kao i stepenom i distribucijom HIS promena bele mase primenjena je multivarijantna linearna regresiona analiza. Skor na Hamiltonovoj skali depresivnosti definisan je kao zavisna varijabla, dok su HIS promene lokalizovane periventrikularno, u BG i dubokoj belojoj masi (frontalnih, temporalnih, parijetalnih, okcipitalnih regiona), zatim starost, obrazovanje i vaskularni faktori rizika definisani kao nezavisne varijable. Jedina nezavisna varijabla koja utiče na teženu depresiju bile su periventrikularne HIS promene ($p=0.04$) kojima se može objasniti 39% varijacija skorova na Hamiltonovoj skali depresivnosti.

4.4 Analiza nalaza VB-MR endokranijma kod depresije u PB

Studijom je obuhvaćeno 59 konsekutivnih bolesnika sa PB, od čega njih 17 nije ispunilo definisane kriterijume za uključenje u dalju analizu, dok su dva bolesnika naknadno povukla pristanak za učešće u studiju.

4.4.1 Osnovne demografsko-kliničke karakteristike bolesnika i kontrolne grupe

Kliničko-demografske karakteristike 40 bolesnika kod kojih je ispitivan obrazac atrofije na MR-VBM prikazane su u Tabeli 18. Distribucija bolesnika prema polu je bila uravnotežena (19 žena/21 muškarac), a prosečna starost bolesnika u momentu ispitivanja je iznosila 66 godina (opseg godina od 50 do 79). Upotrebom SCID-DSM IV (Axis I) intervju kod 16 bolesnika je bila postavljena dijagnoza depresije, od čega je deset bolesnika ispunjavalo kriterijume za postojanje velike depresivne epizode (major depresija), dok je kod šestoro depresija imala karakteristike minor depresije. Kod 24 bolesnika koji nisu bili depresivni u momentu testiranja nisu postojali podaci o ranijoj depresivnoj epizodi.

Kontrolnu grupu činilo je 26 neurološki zdravih ispitanika (12 žena i 14 muškaraca), prosečne starosti 63 godine (raspon godina od 48 do 79).

Grupa bolesnika sa PB se nije statistički značajno razlikovala od zdravih ispitanika u pogledu pola, starosti i godina obrazovanja. Prema pomenutim demografskim parametrima nije postojala razlika između obolelih od PB koji su bili depresivni i nedeprativnih. Prosečni stadijum bolesti prema skali Hoehn & Jahrove iznosio je 2 i nije se značajnije razlikovao između dve grupe bolesnika. Dve grupe bolesnika sa PB se nisu značajnije razlikovale ni prema prosečnom trajanju bolesti, ukupnom motornom UPDRS skor i strani na kojoj je bolest počela (Tabela 18). Očekivano, bolesnici sa PB koji su ispunjavali DSM-IV kriterijume za dijagnozu depresije imali su statistički značajno više skorove na Hamiltonovim skalama depresivnosti i anksioznosti ($p < 0.001$).

Tabela 18. Demografsko-kliničke karakteristike bolesnika

	PB-Dep	PB-Ndep	P
Broj bolesnika	16	24	
Pol ž/m	8/8	11/13	Ns
Starost u godinama	66 (50-78)	65 (54-79)	Ns
Obrazovanje u godinama	11 (4-16)	13 (8-17)	Ns
Strana početka bolesti (L/D)	6/10	10/14	Ns
Trajanje bolesti u godinama	6 (1-14)	5 (1-19)	Ns
Hoehn & Yahr stadijum	2 (1-3)	2 (1-3)	Ns
UPDRS motorni skor	23 (4-36)	19 (10-35)	Ns
MMSE	27 (25-30)	28 (25-30)	Ns
HDRS skor	22 (13-37)	8 (0-20)	< 0.001
HARS skor	15 (8-25)	6 (0-13)	< 0.001
LEED, mg/dan	732 (300-1300)	553 (300-1001)	Ns
Broj (%) lečenih mirapeksinom [†]	7 (44)	12 (50)	Ns

HARS – Hamiltonova skala anksioznosti; HDRS – Hamiltonova skala depresivnosti; MMSE – Mini mental skala za procenu kognitivnog statusa; UPDRS – Unifikovana skala za skorovanje PB; U zagradama su prikazani rasponi vrednosti; † - Vrednost u zagradi označava procenat bolesnika; P – statistička značajnost između grupa na osnovu Pearsonovog χ^2 testa, odnosno Studentovog T testa.

4.4.2 Volumen hiperintenznih lezija bele mase na konvencionalnim sekvencama MR mozga

Jedna ili više hiperintenznih lezija bele mase na T2W sekvenci detektovana je kod 13 osoba u kontrolnoj grupi, odnosno kod 12 bolesnika sa depresijom i 14 bolesnika PB bez depresije. Karakteristike lezija bele mase su u svim slučajevima bile nespecifične.

Volumen lezija meren pomoću preporučenog softverskog paketa JIM (verzija 4.0, Xinapse System, Northans, UK; <http://www.xinapse.com>), iznosio je 0.87 mL (SD=1.75) u grupi zdravih kontrola, 1.92 mL (SD=4.33) u grupi nedeprativnih, i 1.05 mL (SD=1.33) u

grupi depresivnih bolesnika. Intenzitet hiperintenzivnih lezija se nije razlikovao među grupama, ali je i pored toga u daljoj analizi VB morfometrijskog nalaza skor HIS opterećenja poređen kao kovarijanta.

4.4.3 Rezultati MRI-VB morfometrijske analize

Za poređenje stepena atrofije u sivoj i belojoj moždanoj masi u različitim grupama ispitanika korišćen je dizajn multiple regresione statističke analize. Analizirane su sledeće linearne razlike: 1) grupa obolelih vs kontrole (PB-Dep vs kontrole; PB-NDep vs kontrole); 2) grupa obolelih od PB bez obzira na depresiju vs kontrole; i 3) svaka grupa vs ostale grupe (PB-Dep vs PB-Ndep; PB-Ndep vs PB-Dep).

4.4.3.1 Razlike u atrofiji sive i bele mase između obolelih od PB i zdravih ispitanika

U Tabeli 19. prikazani su regioni sa statistički značajnom razlikom atrofije sive mase u grupama obolelih sa PB u poređenju sa kontrolnom grupom. Regioni atrofičnih promena kod obolelih od PB grupisali su se dominantno u oblastima frontalnih i parijetalnih režnjeva obostrano, specifično u projekciji postcentralnog girusa i zadnjeg cingulatnog korteksa sa desne strane u grupi obolelih od PB u poređenju sa kontrolnim ispitanicima.

Najizraženiji stepen atrofije u grupi obolelih zabeležen je u prednjem cingulatnom korteksu sa desne strane (SPM koordinate 12, 30, 16; $t=4.81$), srednjem frontalnom girusu sa leve strane (SPM koordinate -42, 14, 39; $t=4.43$), insuli (SPM koordinate 36, -3, 13; $t=3.93$), i predelu angularnog girusa sa leve strane (SPM koordinate -39, -57, 34; $t=4.49$) (Tabela 20, Figura 1).

Tabela 19. Rezultati VB morfometrijske analize atrofije sive mase kod bolesnika sa PB-Dep i PB-Ndep u poređenju sa kontrolnom grupom

Anatomski region	Polje po Brodmanu	Strana	PD-Ndep vs kontrole		PD-Dep vs kontrole	
			x,y,z	T	x,y,z	t
PCK	32	D	12,30,18	3.90	12,30,16	4.31
OFG	11	L	-28,33,-11	3.50	-28,33,-9	3.23
		D	38,17,-15	3.67	26,30,-11	3.44
Girus rectus	11	D	8,24,-15	3.87	22,17,-15	3.58
MFG	44/46	D	32,36,22	4.18	39,29,24	3.37
		L	-33,27,24	4.88	-42,14,39	3.73
IFG	48	L	-50,8,12	3.57	-46,8,13	3.12
Insula	48	D	37,-4,10	3.70	36,-1,19	3.59
Postcentralni girus	3	D	52,-18,46	3.89	54,-18,46	2.74 *
Donji parijetalni lobulus (angularni / supramarginalni girus)	39/40	D	40,-61,34	3.98	37,-60,37	3.15
		L	-39,-60,34 -54,-42,36	4.79 4.21	-39,-55,33	3.79
ZCK	30	L	-9,52,19	3.89	-	-
		D	-	-	12,-48,24	2.73 *
MTG	21	D	43,-45,10	4.30	-	-
ITG	37	D	-	-	52,-54,-6	4.10
Fusiformni girus	37	D	36,-43,-11	3.61	34,-45,-12	3.52
Hipokampus	-	D	-	-	28,-12,-11	4.31

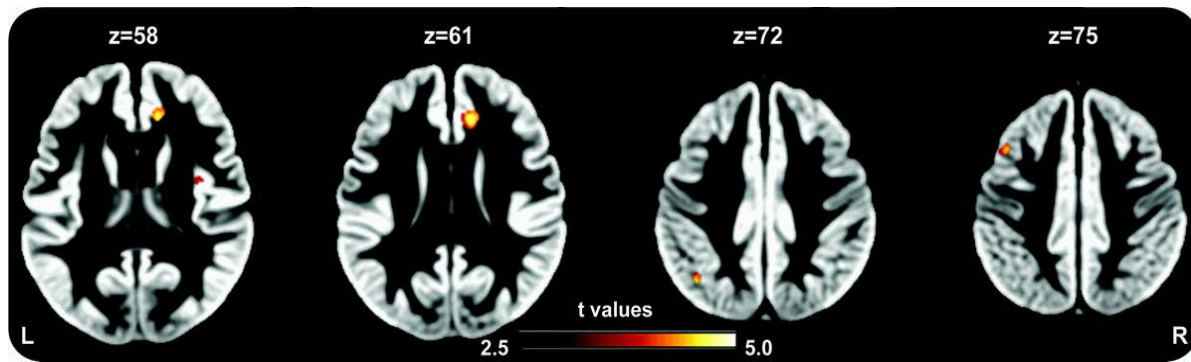
PCK – prednji cingulatni korteks; IFG – girus frontalis inferior; ITG – girus temporalis inferior; MFG – girus frontalis medialis; MTG- girus temporalis medialis; OFG – girus orbitofrontalis; ZCK – zadnji cingulatni korteks; PD-Dep – bolesnici sa PB i depresijom; PD-Ndep – bolesnici sa PB bez depresije; VB - voxel-based; * $p < 0.005$.

Tabela 20. Regioni atrofije sive mase mozga kod bolesnika sa PB u poređenju sa kontrolama ($p < 0.001$).

Anatomski region	Brodmanovo polje	Strana	x,y,z	T
PCK	32	R	12,30,16	4.81
MFG	44	L	-42,14,39	4.43
Insula	48	R	36,-3,13	3.93
Angularni girus	39	L	-39,-57,34	4.49

PCK – prednji cingulatni korteks; MFG – girus frontalis medialis.

Figura 1. Regioni atrofije sive mase kod svih bolesnika sa PB u poređenju sa kontrolnom grupom



U poređenju sa zdravim kontrolama, nije postojala statistički značajna razlika atrofije bele mase u grupe obolelih od PB. U podgrupi depresivnih bolesnika sa PB detektovan je statistički značajan stepen atrofije bele mase u predelu desne prednje cingulatne petlje (SPM koordinate 4, 20, 25; $t=3.81$), zatim donjeg orbitofrontalnog regiona (SPM koordinate 24, 27, -5; $t=4.30$), i donjeg parijetalnog lobusa sa leve strane (SPM koordinate -32, -51, 39; $t=3.84$) (Tabela 21.).

Tabela 21. Regioni atrofije bele mase kod bolesnika sa PB i depresijom u poređenju sa zdravim ispitanicima

Anatomski region	Strana	SPM koordinate x,y,z	t
AC petlja	D	4,20,25	3.81
Donji OF region	D	24, 27, -5	4.30
Donji parijetalni lobus	L	-32, -51, 39	3.84
AC – prednji cingulum, OF – orbito-frontalno			

4.4.3.2 Razlike u atrofiji sive i bele mase između obolelih od PB sa depresijom u poređenju sa obolelima bez depresije i zdravim ispitanicima

Nisu zabeležene statistički značajne razlike u stepenu atrofije sive mase ni u jednom moždanom region u grupi obolelih od PB sa depresijom u poređenju sa grupom obolelih bez depresije i zdravim kontrolama.

Poređenjem stepena atrofije bele mase u tri grupe ispitanika, statistički značajno veći stepen atrofije zabeležen je kod bolesnika sa PB i depresijom u predelu frontalne bele mase sa desne strane (SPM koordinate 33,27,24; $t=3.84$), uključujući i prednju cingulantu petlju (SPM koordinate 4,20,25; $t=4.12$), kao i donjem orbito-frontalnom region sa desne strane (SPM koordinate 24,27,-5) (Tabela 22, Figura 2).

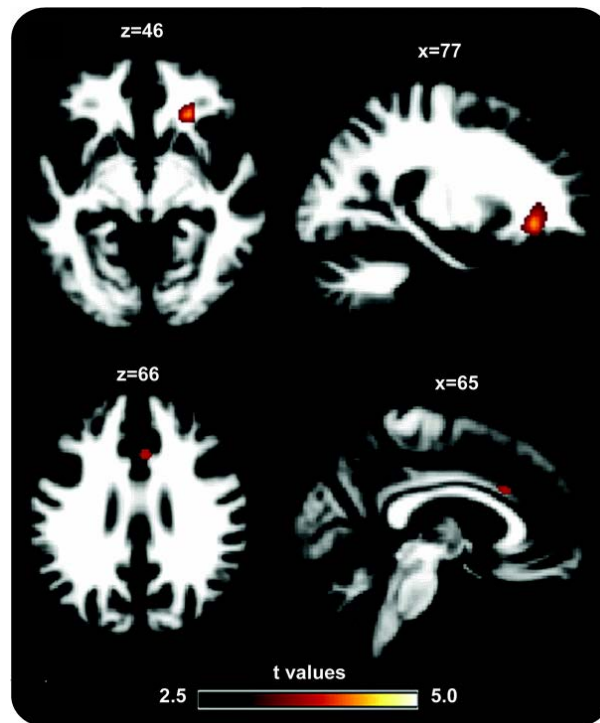
Poređenjem grupe nedeprisivnih bolesnika sa PB sa grupama depresivnih bolesnika i zdravih ispitanika nisu zabeleženi statistički značajni regioni atrofije kako sive, tako i bele moždane mase. Statistički značajne razlike u stepenu atrofije nisu zabeležene između podgrupa depresivnih bolesnika sa major, odnosno minor depresijom.

Tabela 22. Regioni atrofije bele mase u grupi bolesnika sa PB i depresijom u poređenju sa bolesnicima bez depresije i kontrolnom grupom ispitanika

Anatomski region	Strana	SPM koordinate x,y,z	t
Frontalna bela masa	D	33,27,24	3.84
AC petlja	D	4,20,25	4.12
Donji OF region	D	24, 27, -5	4.31

AC – prednji cingulum, OF – orbito-frontalno

Figura 2. Regioni atrofije bele mase kod bolesnika sa PB i depresijom

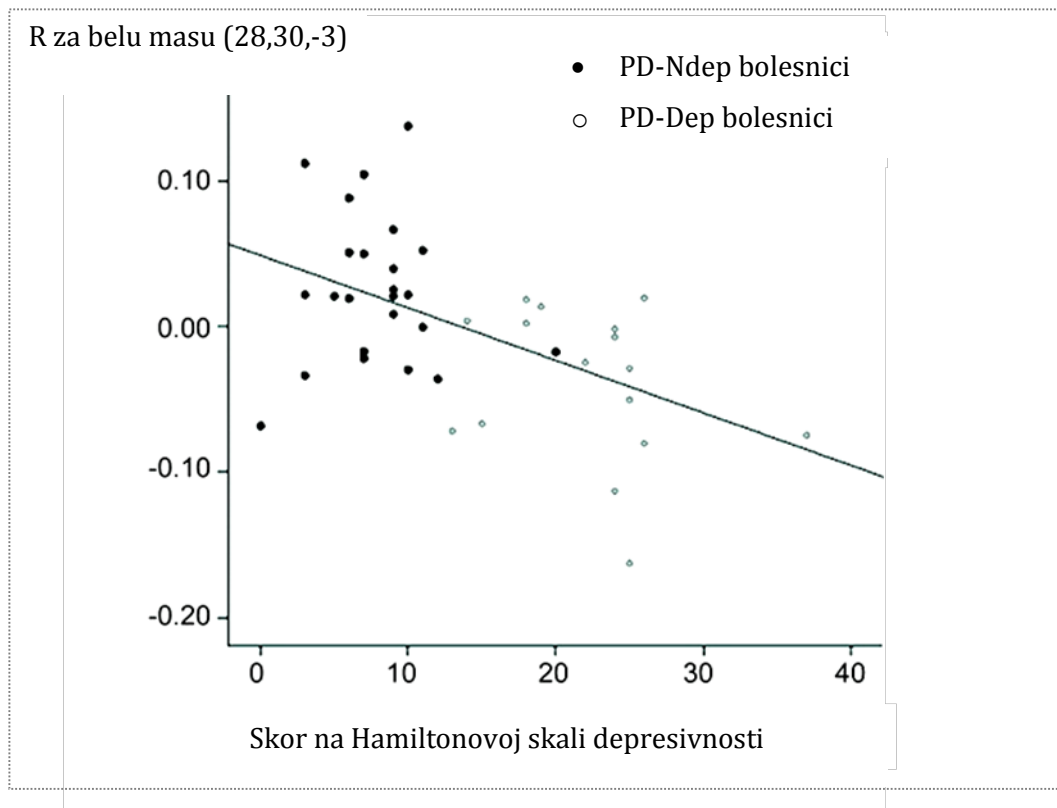


Obeležena polja predstavljaju superponovane regione atrofije bele mase na odgovarajućim sagitalnim i aksijalnim presecima kod bolesnika sa PB i depresijom u poređenju sa bolesnicima sa PB bez depresije i zdravim kontrolama ($p < 0.001$).

4.4.3.3 Analize korelacije atrofičnih promena sive i bele mase sa stepenom depresivnosti i anksioznosti

Metodom linearne regresione analize analizirana je korelacija između atrofije sive i bele mase sa skorovima na skalama depresije i anksioznosti. U grupi bolesnika sa PB nije postojala korelacija između skorova na skalama težine depresije i anksioznosti i obrazaca atrofije sive mase. Utvrđeno je postojanje negativne korelacije između volumena bele mase donjeg orbito-frontalnog regiona sa desne strane (SPM koordinate 28, 30,-3; $t=3.46$; $r = -0.51$; $p < 0.05$) i težine depresije merene skorom na Hamiltonovoj skali depresije (Grafikon 10.)

Grafikon 10. Korelacija između skorova na Hamiltonovoj skali depresivnosti i nalaza VB-MRI morfometrije za belu masu desnog donjeg orbitofrontalnog regiona



5. Diskusija

U istraživanju je analizirana grupa od 732 bolesnika sa PB koji su ambulantno ili hospitalno lečeni na Klinici za neurologiju. Karakteristike analizirane grupe, kao i karakter ustanove u kome je istraživanje sprovedeno sa sobom nose izvesne specifičnosti koje se moraju uzeti u obzir pre detaljnije analize dobijenih rezultata i njihovog poređenja sa dosadašnjim nalazima u literaturi. Zdravstvene ustanove tercijanog karaktera sa sobom nose grupisanje bolesnika sa težom ili atipičnom kliničkom prezentacijom bolesti, što se kada je u pitanju PB odnosi kako na motorne karaktersitike bolesti i komplikacije dopaminergičke terapije, tako i na psihijatrijske i kognitivne simptome, kao i druge atipične karakteristike tipa ranijeg početka bolesti ili slabije reaktivnosti na dopaminergičku terapiju. Sa druge strane, istraživanjem je obuhvaćen veliki broj konsekutivnih bolesnika različitog stadijuma i karakteristika bolesti od kojih je najveći broj ispitivan u sklopu njihovog redovnog praćenja na Klinici za neurologiju, dok su ekskluzionim kriterijumima isključeni samo bolesnici u terminalnom stadijumu bolesti, zbog čega rezultati istraživanja odslikavaju realan značaj i međuodnos ispitivanih kliničkih karakteristika. I pored činjenice da je ispitivanje obavljeno na jednom od najvećih uzoraka bolesnika u dosadašnjoj literaturi (npr. DATATOP studijom [286] je obuhvaćeno 800 bolesnika), zbog prethodno navedenih karakteristika grupe, naše istraživanje nije koncipirano kao epidemiološka studija i dobijeni rezultati se ne mogu primeniti na celokupnu populaciju bolesnika sa PB. Prvenstveni cilj prvog dela našeg istraživanja je detektovanje afektivnih simptoma kod reprezentativne grupe obolelih od PB, odnosno ispitivanje međuodnosa afektivnih poremećaja sa kliničko-demografskim karakteristikama PB, kao i međuodnosa samih afektivnih poremećaja. Iako je veličina ispitivane kohorte jedna od značajnih prednosti našeg istraživanja, upravo veliki broj ispitivanih bolesnika nameće pažljivu interpretaciju dobijenih rezultata, jer i male razlike ispitivanih varijabli među grupama mogu rezultirati visokom statističkom, ali zanemarljivom kliničkom značajnošću. Imajući u vidu ovo, kao i činjenicu da je jedan od glavnih ciljeva istraživanja podrazumevao izdvajanje podgrupa

bolesnika sa izolovanom depresijom, odnosno bez drugih afektivnih poremećaja, radi što verodostojnijeg izdvajanja podgrupe depresivnih bolesnika analiza podataka je obuhvatila i analizu podgrupa odnosno *cluster* analizu. Primera radi, učestalost depresije u našem istraživanju je iznosila 24.5%, ali je kod samo 5.3% bolesnika depresija bila izolovani simptom, bez prisustva značajne anksioznosti i/ili apatije. Zbog koncepta istraživanja u daljem delu diskusije koja se odnosi na kliničko-demografske karakteristike bolesnika, analizi i poređenju sa dosadašnjim nalazima neće biti podvrgnut svaki pojedinačni nalaz. Umesto ovoga akcenat diskusije će biti na analizi opštih kliničko-demografskih karakteristika podgrupa, i njihovo poređenje sa karakteristikama kohorti relevantnih studija u literaturi koje su se specifično odnosile na detektovanje afektivnih podgrupa.

5.1 Demografsko - kliničke karakteristike bolesnika i učestalost poremećaja afekta

Početni simptomi PB se u klasičnim slučajevima bolesti ispoljavaju početkom sedme decenije života, dok kod oko 3-10% bolesnika bolest počinje pre 45. godine života [1, 305,306]. Raniji prosečni početak bolesti (56. godina) u našoj studiji je posledica velikog broja bolesnika (30%) kod kojih je bolest počela pre 50. godine života. Grupisanje bolesnika sa ranijim početkom bolesti zabeleženo je i drugim studijama koje su sprovedene na velikom broju bolesnika i u ustanovama tercijarnog karaktera i tumači se aglomeracijom bolesnika sa atipičnim karakteristikama bolesti među koje spada i raniji početak [286]. Međutim, odnos bolesnika sa početkom bolesti pre 40. godine (9.4%), odnosno nakon 60. godine (61.2%) u skladu je sa do sada objavljenim podacima o starosnoj strukturi bolesnika sa PB na početku bolesti [286, 22, 39] i omogućava poređenje sa do sada objavljenim rezultatima istraživanja.

Veća učestalost muškog pola (63.5%) u skladu je sa podacima o 1.5 puta većem riziku od PB kod osoba muškog pola [1], mada sve studije ne potvrđuju ovaj nalaz. U sistematskom pregledu literaturnih podataka na ovu temu Twelves i saradnici [307] sugerišu da se veći rizik za PB kod osoba muškog pola moguće odnosi samo na populaciju

bolesnika starijih od 70. godina, ali naši podaci o predominaciji muškog pola i u populaciji bolesnika sa početkom bolesti pre 55. godine života (63.4%) nisu u saglasnosti sa ovom pretpostavkom.

Prosečno trajanje bolesti u momentu ispitivanja od 6.7 godina, zatim distribucija dužine trajanja bolesti, težine bolesti merene UPDRS skalom (34.8 poena), stadijuma bolesti prema Hoenh&Yahrovoj skali, kao i doze antiparkinsone terapije (LEED=609.1 mg/dan) (Tabela 1 i Grafikoni 1-5), uporedivi su sa do sada objavljenim istraživanjima koja su obuhvatila veliki broj ispitanika, a koja su se odnosila na ispitivanje afektivnih simptoma kod uPB [22, 41].

Prosečno postignuća na MMSE skali (27.1 poen) u našoj grupi ispitanika je manje u poređenju sa studijom analize simptoma depresije i anksioznosti kod 442 bolesnika sa PB (28 poena), i verovatno posledica isključivanja iz analize bolesnika sa skorom na MMSE skali manjim od 24 poena u studiji Negre-Pagesa i saradnika [39]. Kod velike većine naših bolesnika skor na MMSE skali je bio veći od 25 poena, dok je učestalost bolesnika sa skorom manjim od 25 poena (21.2%) slična nalazima studija koje su ispitivale međudnos depresije i anksioznosti sa motornim i nemotornim karakteristikama PB [22, 41].

Najčešći poremećaj afekta u našoj grupi bolesnika bila je apatija (54.3%), potom slede anksioznost (31.8%) i depresija (24.5%).

Učestalost apatije u do sada objavljenim istraživanjima se kreće od 13.9% do 70%, dok se srednja prevalencija procenjuje na 35% [27, 94-98], što upućuje da se učestalost apatije u našoj grupi ispitanika nalazi u gornjem opsegu do sada objavljenih rezultata.

Učestalost apatije zabeležena u našoj studiji u saglasnosti je sa rezultatima drugih studija koje su obuhvatale populaciju hospitalno lečenih bolesnika, kao i sa studijama u kojima su ispitivanjem obuhvaćeni i bolesnici sa kognitivnim problemima i depresijom [102].

Primeru radi, u kohorti bolesnika lečenih u univerzitetskoj bolnici Kirch-Darrow i saradnici [99] identifikuju apatiju i depresiju kod 51%, odnosno 36.3% bolesnika sa PB. Kod 28.8% bolesnika apatija nije bila udružena sa depresijom. Nasuprot, u populacionoj studiji Pedersena i saradnika [96] učestalost apatije iznosi 37.9%, dok je učestalost izolovane apatije bila 9.1%. Prevalencija izolovane apatije, bez depresije i anksioznosti u našem

istraživanju iznosila je 18%, dok je izolovana depresija bez drugih afektivnih poremećaja detektovana kod 5.3% bolesnika. U pionirskoj studiji Starksteina i saradnika [43] depresivno raspoloženje je detektovano kod 55% od 173 analizirana bolesnika; međutim kod 41% nisu registrovani simptomi tuge, već se dijagnoza bazirala na gubitku interesovanja i mogućnosti doživljaja zadovoljstva, kao dominantnih kliničkih karakteristika apatije. U istoj studiji kod 19% bolesnika koji svoje raspoloženje nisu okarakterisali kao tužno, registrovan je gubitak interesovanja, slično procentu bolesnika sa izolovanom apatijom koji je zabeležen u našoj studiji. Visok procenat apatije sa ili bez simptoma depresije zabeležen u našem istraživanju je u saglasnosti sa skorije objavljenim istraživanjima koja su specifično dizajniranim ka ispitivanju učestalosti i kliničkih korelata apatije [101,108].

Sveukupno, rezultati našeg i drugih, skorijih istraživanja ukazuju da je apatija jedan od najčešćih afektivni poremećaja kod obolelih od PB, da se može javiti i nezavisno od depresije i anksioznosti, i da predstavlja zaseban klinički entitet u spektru afektivnih poremećaja kod bolesnika sa PB.

Učestalost depresije u našem uzorku bolesnika (24.5%) je u skladu sa nalazima skorije sistematske analize studija učestalosti depresije u PB publikovanih do 2007. godine u kojoj je srednja prevalencija major depresije iznosila 17%, distimije 13%, a minor depresije 22% [23]. U istom istraživanju učestalost „klinički značajnih depresivnih simptoma“ iznosila je 35%. Prevalencija depresije zabeležena u nekoliko studija nakon 2007. godine iznosila je 30-35% [37-44]. Direktno poređenje rezultata pojedinačnih studija je otežano zbog različitih dijagnostičkih kriterijuma koji su korišćeni za dijagnozu depresije. Primera radi, nešto manja učestalost depresije u našoj populaciji ispitanika je moguće rezultat većih *cut-off* skorova korišćenih za dihotomizaciju bolesnika (>13 na Hamiltonovoj skali depresije), u poređenju sa studijom Wiliamsa i saradnika [36] koji ispitujući senzitivnost i specifičnost Hamiltonove skale depresije za dijagnozu depresije u PB koriste *cut-off* skor od 7 poena. Sa druge strane učestalost depresije u našoj grupi ispitanika je veća od 13% u studiji Lewisa i saradnika [59], odnosno manja od 40% u studiji Negre-Pagesa i saradnika [39], u kojima je za procenu depresivnih simptoma korišćena

Bolnička skala za procenu depresije i anksioznosti [308]. Kako je već naglašeno primarni cilj našeg istraživanja se nije odnosio na učestalost depresije u populaciji bolesnika sa PB, već na međuodnos različitih afektivnih poremećaja, a u cilju detekcije kliničkih, a potom i morfoloških korelata depresije u PB. S tim u vezi učestalost i međuodnos anksioznosti, depresije i apatije u našoj kohorti bolesnika je uporedljiva sa rezultatima studija specifično dizajniranih u cilju formulisanja subkategorija afektivnih poremećaja, pogotovo ako se ima u vidu da je naše istraživanje, za razliku od sada objavljenih, obuhvatilo sve tri pomenute kategorije poremećaja afekta.

Osim učestalosti, i težina detektovanih afektivnih poremećaja je značajan parametar u analizi kliničkih korelata poremećaja afekta kod bolesnika sa PB. Kod dve trećine depresivnih bolesnika težina depresije je bila blagog intenziteta, dok je kod 3% ispitanika imala osobine teške depresije. Ovi nalazi su u skladu sa ranije publikovanim nalazima prema kojima većina obolelih ima blag stepen depresije [76]. Upotrebom Beckove skale za skorovanje težine depresije Mayeux i saradnici [309] nalaze učestalost umerene depresije kod 31%, odnosno težak stepen depresije kod 4% bolesnika.

Učestalost anksioznosti od 38.1% u našoj grupi bolesnika u skladu je sa zabeleženom prevalencijom anksioznosti u dosadašnjim studijama koja je iznosila od 20% do 49% [39,42,87,90,310]. U istraživanju Browna i saradnika [41] na 513 bolesnika učestalost izražene anksioznosti iznosila je 22%, dok je umeren stepen anksioznosti zabeležen kod 23%. Negre-Pages i saradnici [39] u grupi od 450 bolesnika nalaze simptome anksioznosti kod 51% bolesnika, od čega je kod 27% anksioznost bila izražena. Veća učestalost anksioznosti bila je povezana sa postojanjem depresije, dok je kod 33% bolesnika anksioznost je bila izolovani poremećaj. Kvantifikacija težine anksioznosti na osnovu preporučenih cut-off skorova za Hamiltonovu skalu pokazala je blagu anksioznost kod 16%, umerenu kod 10.5%, a težak stepen anksioznosti kod 4.5% naših bolesnika. Kod 28.3% bolesnika anksioznost je bila izolovani poremećaj afekta, odnosno nije bila udružena sa depresijom i/ili apatijom.

Sveukupno, bar jedan od analiziranih entiteta poremećaja afekta je bio prisutan kod skoro polovine naših bolesnika i potvrđuje ranije nalaze učestalosti poremećaja afekta kod

bolesnika sa PB. Za razliku od tradicionalnog stava prema kojem je depresija najčešći poremećaj afekta, rezultati našeg, ali i drugih novijih istraživanja ukazuju na značaj apatije i anksioznosti, kao i mogućnost kombinacije različitih afektivnih poremećaja kod podgrupe bolesnika.

U svetlu novih saznanja o specifičnostima terapijskog pristupa različitim afektivnim poremećajima [114], i njihovih kliničkih korelata kod bolesnika sa PB [210], ove nalaze treba uzeti u obzir i pri ispitivanju specifičnih morfoloških korelata depresije i drugih poremećaja afekta kod bolesnika sa PB.

5.1.2 Karakteristike afektivnog poremećaja u zavisni od motornog fenotipa PB

Dominantne karakteristike bolesnika sa ranijim početkom PB u našoj ispitivanoj grupi su sporija progresija bolesti, manji stepen kognitivnog oštećenja i prosečno viši skorovi na skalama depresije, anksioznosti i apatije. Međutim, razlike u težini afektivnih simptoma se nisu razlikovale za više od jednog poena na korišćenim skalama, dovodeći u pitanje klinički značaj ovakvog nalaza. Slično našim rezultatima Jankovic i saradnici [286] u studiji koja je obuhvatila 800 bolesnika nalaze da i pored značajno dužeg trajanja bolesti kod bolesnika sa ranim početkom ne postoje očigledne razlike između težine motornih simptoma u poređenju sa grupom obolelih sa "klasičnim" početkom bolesti i zaključuju da je u slučaju ranijeg početka progresija PB sporija. Sporija progresija motornih simptoma bolesti, kao i manji stepen kognitivnog deficita kod bolesnika sa ranijim početkom potvrđen je i u drugim, različito dizajniranim studijama [22,41]. Međutim, povezanost između ranijeg početka bolesti i veće učestalosti depresije pokazana je u nekim [45,60,64, 68], ali ne svim studijama [29,39,57,59,65].

Poređenje bolesnika sa PIGD i ne-PIGD fenotipom ukazalo je na uduženost dominantno aksijalnih simptoma bolesti i većeg stepena kognitivnog deficita, kao i depresije, anksioznosti i apatije. Suprotno, podgrupa bolesnika sa tremorom kao dominantnim simptomom imala je viša kognitivna postignuća, kao i manji stepen svih

ispitivanih afektivnih simptoma. Veći stepen intelektualnog deficita, depresije i nedostatak motivacije kod bolesnika sa PIGD formom bolesti pokazan je u već pomenutoj studiji Jankovica i saradnika [286]. Veći stepen kognitivnih problema, depresije i apatije u podgrupi sa prevagom bradikinezije i rigora potvrđen je i u većini drugih studija koje su ispitivale specifičan odnos motornih i afektivnih poremećaja bolesnika sa PB [43,60,311-313]. U našoj, kao i u prethodnim studijama nije pokazana udruženost između fenotipa PB i godina na početku bolesti [22,60,286], ali je PIGD fenotip u našoj kao i u svim pomenutim studijama bio udružen sa dužim trajanjem bolesti.

Većina faktora koji su u prethodnim studijama pokazali udruženost sa frizingom, kao što su muški pol, težina motornih simptoma, niža kognitivna postignuća, duže trajanje bolesti, veći stepen depresivnih simptoma, veće doze dopaminergičke terapije i fluktuacije motornog odgovora [314-319] potvrđeni su i u našoj studiji. Dosadašnji nalazi pokazuju da se učestalost frizinga povećava sa trajanjem bolesti od 7% nakon 2 godine trajanja bolesti na 58% nakon 10 godina [320,321]. Frizing je bio prisutan kod 39% naših bolesnika nakon prosečnog trajanja bolesti od 6.7 godina, što je slično zabeleženoj učestalosti od 38.2% u skorijoj studiji koja je obuhvatila 683 bolesnika [322]. Factor i saradnici [61] nalaze udruženost frizinga sa dužinom trajanja bolesti, ali ne i sa starošću bolesnika. U istoj studiji autori nalaze udruženost frizinga i psihoze, ali ne i depresije i kognitivne disfunkcije. Imajući u vidu da je povezanost kognitivnog deficita i frizinga potvrđena u većini dotadašnjih ispitivanja [323,324], kao i nedvosmisleni povezanost psihoze i demencije u PB, autori spekuliraju da asociranost halucinacija i frizinga sugeruje na povezanost i kognitivnog deficita i frizinga, ali da je senzitivnost MMSE skale nedovoljna za uspostavljanje jasne korelacije. Prisustvo frizinga je pored halucinacija, najznačajniji klinički parameter udružen sa lošim postignućima na MMSE skali u našem istraživanju. Veći broj neuropsiholoških poremećaja, pre svih kognitivni deficit i depresija, se u dosadašnjim istraživanjima dovode u vezu sa frizingom [321,325]. Naši rezultati potvrđuju ove nalaze, ali ukazuju na još snažniju povezanost između apatije, anksioznosti i frizinga. U nedavnoj studiji Perez-Lloret i saradnici [326] nalaze udruženost apatije i frizinga, a nalaz tumače u svetlu novih dokaza neurovizuelizacionih studija koje, pored do sada

pretpostavljenih, ukazuju na značaj poremećaja viših kortikalnih funkcija u patogenezi ovog simptoma [325,327]. Povezanost između anksioznosti i frizinga nije specifično ispitivana u dosadašnjim istraživanjima. Negre-Pages i saradnici [39] ne nalaze udruženost anksioznosti sa motornim karakteristikama PB. Međutim, ovi autori ne analiziraju specifičnu udruženost frizinga sa depresijom i anksioznošću. U studiji Burna i saradnika takođe nije pokazano postojanje udruženosti između frizinga i anksioznosti [22]. Međutim, u nekoliko različito dizajniranih studija autori spekuliraju da anksioznost može biti značajan "trigger" faktor frizinga [328-331]. Iznenadne epizode nemogućnosti hoda, udružene sa festinacijom, posturalnom nestabilnošću i padovima jedan su od najznačajnijih faktora narušenog kvaliteta života i socijalne izolacije obolelih od PB [320-322] može se očekivati da je nepredvidivost motornih blokova sa jedne, i njihova anticipacija sa druge strane uzrok povećane anksioznosti. Martensova i saradnici [332] specifično ispituju uticaj anksioznosti na pojavu frizinga kod obolelih od PB i dolaze do zaključka da je anksioznost značajan doprinoseći faktor za pojavu frizinga i ističu ulogu limbičkog sistema u nastanku ovog još uvek nedovoljno istraženog fenomena u PB.

Učestalost fluktuacija motornog odgovora (FMO) i diskinezija kod 58.6% naših bolesnika nakon prosečno 6.7 godina trajanja bolesti, kao i povezanost njihove učestalosti sa dužinom trajanja bolesti, odnosno trajanjem lečenja, potvrđuje ranije nalaze da se učestalost komplikacija motornog odgovora povećava za oko 10% sa svakom godinom trajanja bolesti [333,334]. Povezanost između motornih fluktuacija i diskinezija sa ranijim početkom bolesti [334], kao i sa većim dozama dopaminergičke terapije je takođe poznata od ranije [336]. Naši nalazi ukazuju na postojanje statističke značajnosti između udruženosti komplikacija motornog odgovora sa kognitivnim i depresivnim simptomima i, što je još važnije, visoke statističke značajnosti između stepena anksioznosti i apatije na štetu podgrupe bolesnika sa diskinezijama i fluktuacijama motornog odgovora. Povezanost depresije i FMO u dosadašnjim istraživanjima je nekonzistentna. Negre-Pages i saradnici [39] upotrebom logističkog regresionog modela nalaze udruženost između FMO i depresije, ali ne i anksioznosti, a sličan nalaz beleže i Starkstein i saradnici [64]. Međutim, i sami autori sugerišu da ovakav nalaz može predstavljati odraz veće učestalosti depresije kod

bolesnika sa ranim početkom bolesti, kod kojih su i komplikacije motornog odgovora, posebno diskinezije češće. U prilog ove hipoteze govore i nalazi studije Kostića i saradnika o većoj učestalosti depresije [45], ali i diskinezija [335] u podgrupi bolesnika sa početkom bolesti pre 50. godine. Međutim, Schragova i saradnici na uzorku od 124 bolesnika ne nalaze udruženost depresije sa diskinezijama i fluktuacijama motornog odgovora [63].

Veću učestalost apatije kod bolesnika sa FMO u našoj grupi bolesnika je teško porediti sa nalazima dosadašnjih istraživanja, obzirom da nijedna do sada sprovedena studija nije specifično dizajnirana u cilju ispitivanja povezanosti apatije i FMO. Međutim, veći broj studija nalazi udruženost apatije sa visokim dozama dopaminergičke terapije, dužim trajanjem bolesti i izraženijim simptomima parkinsonizma (za revijski pregled literature videti referencu [27]). Sa druge strane naše istraživanje je do sada jedino koje je obuhvatilo sva tri entiteta poremećaja afekta i kliničke korelate afektivnih poremećaja na relativno velikoj grupi bolesnika sa PB i zahteva šire sagledavanje, pre donošenja eventualnih zaključaka. Zbog ovoga će mogući značaj ovog nalaza biti detaljnije analiziran u delu diskusije koji se odnosi na rezultate *cluster* analize poremećaja afekta u PB.

Udruženost halucinacija sa većom starošću bolesnika, dužinom trajanja bolesti, i većim dozama dopaminergičke terapije (posebno agonista dopaminskih receptora) koja je zabeležena u našoj studiji je od ranije poznata u literaturi [310,337,338]. Santangelo i saradnici [339] u longitudinalnoj studiji ne nalaze udruženost između pojave halucinacija i težine motornih simptoma bolesti, što je nalaz koji je potvrđen i u našoj studiji. Srednji skorovi MMSE skora kod bolesnika sa halucinacijama su iznosili 24.3 poena, odnosno 3.1 poena manje u poređenju sa podgrupom bolesnika bez halucinacija. Udruženost globalnog kognitivnog deficita i demencije sa jedne, i halucinacija druge strane, su konzistentan nalaz u do sada objavljenim istraživanjima [310, 337, 338, 340, 341]. Bolesnici sa halucinacijama su u proseku imali više skorove na skalama depresivnosti i anksioznosti za 3, odnosno 2 poena, dok je na skali apatije razlika iznosila 6 poena na štetu bolesnika ove podgrupe bolesnika. Ovakav rezultat je u saglasnosti sa nalazima longitudinalne studije koja kod bolesnika sa halucinacijama nalazi značajno niže skorove na skalama semantičke i fonemske fluentnosti, neposrednog prisećanja, *go/no-go* testa Baterije za procenu

frontalnih funkcija, ali i veći stepen apatije u poređenju sa bolesnicima bez halucinacija [339].

Dihotomizacija bolesnika na osnovu brzine progresije bolesti potvrdila je ranije nalaze da je brzina progresije povezana sa starošću bolesnika, odnosno da bolest brže napreduje kod bolesnika sa kasnijim početkom PB [56, 286,342,343]. U prilog ovome govori podatak da se u našoj studiji težina motornih simptoma bolesti nije razlikovala u dve podgrupe bolesnika, ali su bolesnici sa brzom progresijom bolesti isti stepen motorne onesposobljenosti dostizali gotovo 7 godina ranije. U seriji kliničkih i patoloških studija sa Queen Square bolnice i pripadajuće banke mozгова, Lees i saradnici [344] ukazuju na specifičan obrazac progresije simptoma PB u zavisnosti od uzrasta na početku bolesti i zaključuju da progresija bolesti nema linearni već eksponencijalni karakter što se posebno odnosi na srednji stadijum progresije bolesti i zaključuju da je brža progresija parkinsonizma u podgrupi bolesnika sa kasnijim početkom bolesti posledica između ostalog i efekta starenja, odnosno širenja patologije Levijevih tela, ali i fibrilarnih klubadi na regione neokorteksa, što je proces uslovljen ne dužinom trajanja bolesti, već generalno starošću bolesnika. U pogledu skorova na MMSE skali, kao i skali depresivnosti dve pogrupe bolesnika se nisu značajnije razlikovale, dok trend viših skorova na skalama apatije i anksioznosti u podgrupi bolesnika sa bržom progresijom bolesti nije dostigao nivo statistički značajne razlike. Interesantno je da Burn i saradnici [22], kao i Brown i saradnici [41] ne nalaze značajnije razlike između stepena depresije i anksioznosti i brzine progresije motornih simptoma PB. Rejinders i saradnici [60] u svojoj analizi podgrupa bolesnika sa PB takođe, nalaze nisku učestalost psihijatrijskih simptoma u podgrupi bolesnika sa brzom progresijom bolesti.

Gledano sa druge strane u našem istraživanju bolesnici u uznapređovalom stadijumu bolesti ($H\&Y \geq 2$) su bili statistički značajno depresivniji, apatičniji i anksiozniji u poređenju sa bolesnicima u početnom stadijumu bolesti ($H\&Y \leq 1.5$). Srednje vrednosti skorova na MMSE skali su bile za 3 poena manje u podgrupi bolesnika sa uznapređovalim stadijumom bolesti, i razlika je bila statistički visoko značajna.

Sveukupno, nalazi našeg i drugih istraživanja ukazuju na značajnu povezanost između motornih i afektivnih simptoma PB, kao i da je međuodnos dvosmeran, ali i da stepen njihove progresije nije paralelan, odnosno, sugeriše postojanje međusobno odvojenih patoloških procesa i patofizioloških mehanizama motornih i afektivnih poremećaja u PB, kao i da je stepen njihove progresije moguće međusobno nezavistan. U prilog ovome govore i nalazi sistemske analize studija publikovanih na temu prognostičkih faktora koji utiču na brzinu progresije PB, u kojoj Post i saradnici [345] analizom 27 studija, osim "moguće" uloge depresije ne identifikuju nijedan drugi afektivni poremećaj kao mogući prediktor brzine progresije PB.

5.1.3 Analiza podgrupa afektivnih poremećaja kod bolesnika sa PB

Cluster analizom identifikovano je pet afektivnih podgrupa: 1) afektivno zdrava; 2) depresivna; 3) depresivna sa visokim stepenom psihičke anksioznosti; 4) depresivna sa visokim stepenom psihičke anksioznosti, apatijom i kognitivnim deficitom; i 5) depresivna sa visokim stepenom psihičke i somatske anksioznosti. U dosadašnjim, različito dizajniranim istraživanjima identifikovan je veći broj podgrupa PB u zavisnosti od demografskih i motornih karakteristika [57,59], ali mali broj istraživanja se odnosio na definisanje afektivnih podgrupa. Nalazi pojedinih istraživanja sugerišu da se različite forme motornih prezentacija PB karakterišu različitim rizikom i stepenom specifičnih nemotornih simptoma kakvi su depresija, apatija, i kognitivni problemi. Visoka prevalencija depresivnih simptoma je zabeležena kod hipokinetsko-rigidne u poređenju sa tremorskom formom bolesti [58], dok se PIGD forma dovodi u vezu sa sa bržom progresijom kognitivnih sposobnosti [313, 346].

Burn i saradnici [22] i Brown i saradnici [41] u specifično dizajniranim studijama identifikuju četiri afektivne podgrupe PB: 1) sa niskim stepenom afektivnih simptoma; 2) sa izolovanom depresijom; 3) depresivnu sa visokim stepenom anksioznosti; i 4) anksioznu sa karakteristikama generalizovanog anksioznog poremećaja. I pored različitog pristupa u

pogledu afektivnih parametara uključenih u *cluster* analizu između naše i dve pomenute studije, sličan dizajn studija i klinički parametri PB koji su obuhvaćeni analizom dozvoljavaju poređenje rezultata.

Najznačajniji klinički korelat podgrupe sa izolovanom depresijom u našem istraživanju je rani stadijum PB, dok se ostali analizirani klinički parametri fenotipa i težine bolesti nisu značajnije razlikovali između ove i drugih afektivnih podgrupa. Međutim, podgrupe sa PIGD i netremorskom formom bolesti, zatim frizingom i halucinacijama, kao i uznapredovalim stadijumom bolesti bile su udružene sa višim skorovima na skali depresije. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa nalazima studije Burna i saradnika [22] sa izuzetkom udruženosti podgrupe sa izolovanom depresijom i početkom bolesti nakon 55. godine života, koja nije zabeležena u našoj studiji. Međutim, u pomenutoj studiji autori nisu uzeli u obzir stadijum bolesti, već samo vreme početka i brzinu progresije kao moguće prediktore afektivnih podgrupa. Pored toga, prosečna starost na početku bolesti (56 godina), kao i visok procenat bolesnika sa početkom bolesti pre 60. godine (60%) u našoj grupi ispitanika su mogući razlozi ove disproporcije.

Nalaz udruženosti rane forme bolesti sa izolovanom depresijom sa jedne, odnosno viših skorova na skalama depresivnosti u podgrupi sa uznapredovalom formom PB sa druge strane, u našoj studiji je na prvi pogled paradoksalan. Međutim, za razliku od relativno izolovane depresije u ranom stadiju bolesti, u podgrupi bolesnika u uznapredovalom stadijumu pored depresije, postojao je značajan stepen psihičke anksioznosti i apatije, kao i kognitivnog deficita, dok su PIGD forma bolesti i frizing identifikovani kao nezavisni prediktori težine depresije. Udruženost između aksijalnih simptoma bolesti i depresije je pokazana i u prethodnim studijama [22,39,43,61,65]. Ovakvi nalazi ukazuju na kliničku heterogenost depresije tokom progresije PB, odnosno postojanje dominantno izolovane depresije u ranom stadijumu bolesti, dok se sa progresijom patološkog procesa poremećaj afekta usložnjava, uz pojavu i drugih afektivnih sindroma odnosno apatije i anksioznosti u zavisnosti od profilisanja i diferencijacije kliničkog (motornog) podtipa bolesti. Saznanja o distribuciji i progresiji patološkog procesa u PB delom pružaju objašnjenje ovakvog nalaza. Primera radi, neuronska populacija *locus*

coreuleusa, noradrenergičkog jedra moždanog stabla uključenog u regulaciju afekta je opustošena u momentu kada je „tek“ 50% nigralnih neurona zahvaćeno degeneracijom [6], dok jedra serotonergičkog *raphe* sistema i ventralne tegmentalne aree, kao glavna ishodišta serotonina, odnosno dopamine, transmitera uključenih u kontrolu afekta pokazuju znake degeneracije i u početnim stadijumima PB [1,7]. Sa druge strane, većina aksijalnih simptoma PB, uključujući i frizing ne pokazuju reaktivnost na dopaminergičku terapiju, zbog čega se pretpostavlja da nastaju kao posledica patoloških promena nevezanih sa supstanciju nigru. Moguće je da isti ili paralelni mehanizmi koji dovode do pojave nedopaminergičkih motornih simptoma PB mogu biti odgovorni i za pojavu nemotornih, specifično kognitivno-afektivnih problema u PB [22, 344]. Posebno, frizing i poremećaj posturalnosti u PB se dovode u vezu sa degeneracijom holinergičkih neurona pedukulopontinog jedra [348], dok je gubitak kortikalne holinergičke transmisije jedan od glavnih uzroka kognitivnog deficita ali i depresije kod bolesnika sa PB i demencijom [349]. Specifičan uticaj inhibitora acetil-holin esteraze na depresiju u PB nije do sada ispitivan. Međutim, u nedavnoj studiji Devos i saradnici [114] pokazuju specifičan pozitivan efekat rivastignina na težinu kliničkog ispoljavanja apatije kod 30 nedementnih bolesnika sa PB na optimalnoj dopaminergičkoj terapiji. Autori ukazuju na, gledano sa stanovišta neurohemijske osnove, postojanje najmanje dve podgrupe apatičnih bolesnika u PB. U prvoj, "dopaminergičkoj" grupi bolesnika apatija nastaje kao posledica hipodopaminergičkog stanja u regionima ventralnog strijatuma i sa njim povezanih kortikalnih limbičkih struktura. Drugu "holinergičku" grupu bolesnika čine bolesnici kod kojih apatija nastaje usled poremećene holinergičke neurotransmisije u nivou kognitivnih i limbičkih strijato-frontalnih petlji. Nalaz, visokog stepena apatije u afektivnim podgrupama 4 i 5 u našem istraživanju, kao i klinički korelati ovih podgrupa bar delom podržavaju ovu pretpostavku. Specifično, četvrta afektivna podgrupa se pored umerene depresije, izražene psihičke anksioznosti karakterisala izraženom apatijom i kognitivnim deficitom. Ovu grupu su činili najstariji bolesnici (u momentu ispitivanja prosečna starost ove podgrupe je bila za oko 10 godina veća od podgrupe depresivnih i depresivno-anksioznih bolesnika). Težina motornih simptoma i doza dopaminergičke terapije bili su

značajno veći u poređenju sa bolesnicima sa izolovanom depresijom. Veća učestalost PIGD forme i frizinga u poređenju sa ne-PIGD fenotipom detektovana je upravo u ovoj, kao i u podgrupi bolesnika sa izraženim simptomima i psihičke i somatske anksioznosti, ali i visokim stepenom apatije (Cluster 5). Interesantno je da je podgrupu bolesnika sa halucinacijama karakterisao gotovo identičan afektivni profil bolesnika, odnosno proporcionalno značajno veća učestalost halucinacija u afektivnim podgrupama 4 i 5. Suprotno ovom nalazu tremorski fenotip bolesti bio je najređi u dve pomenute podgrupe sa visokim stepenom apatije.

Poredeći kliničke korelate pojedinih afektivnih podgrupa naših i nalaza Browna i saradnika (41), naša podgrupa 4 odgovara podgrupi 2 u pomenutom istraživanju, koju autori imenuju kao "moguću apatično-depresivnu" podgrupu. Osnovni klinički prediktor ove podgrupe bio je PIGD fenotip PB, kao i u našem istraživanju. Naš nalaz da su frizing i početak bolesti nakon 55. godine nezavisni prediktori ove afektivne podgrupe dodatno klinički profilise podgrupu bolesnika sa depresijom i pridruženom apatijom.

Drugi mogući patofiziološki mehanizam koji povezuje aksijalne simptoma i depresiju su hiperintenzne promene bele mase mozga, koje su se u dosadašnjim istraživanjima pokazale kao značajan prediktor poremećaja hoda, aksijalnih simptoma i kognitivnog deficita u PB [253]. Detaljnije razmatranje povezanosti između promena bele mase i depresije u PB je opisano u delu diskusije koji se odnosi na nalaze našeg istraživanja u vezi sa neurovizuelizacionim korelatima depresije u PB.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na veći stepen depresije kod bolesnika sa ranijim početkom PB, ali za razliku od prethodnih istraživanja ne potvrđuju veću učestalost izolovane depresije u ovoj podgrupi bolesnika [60,64,69]. Mogući razlog ove razlike je i starosna granica od 55 godina na osnovu koje je izvršena dihotomizacija bolesnika, a koja je značajno veća od one korišćene u ranijim istraživanjima. Međutim, naši nalazi ukazuju na povezanost između depresivno-anksiozne (Cluster 3) podgrupe bolesnika i početka bolesti pre 55. godine života. U regresionoj analizi, rani početak bolesti se, pored frizinga i PIGD fenotipa bolesti, pokazao kao nezavisni prediktor težine anksioznosti. Konačno prosečna starost na početku bolesti (53.4 godine) ove afektivne podgrupe bolesnika je bila manja u

poređenju sa svim ostalim podgrupama. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa rezultatima sve većeg broja studija koje ukazuju na povećan rizik od anksioznog poremećaja kod podgrupe bolesnika sa ranijim početkom PB [39,87,88,90, 351]. Specifično, Burn i saradnici nalaze udruženost između anksiozne i anksiozno-depresivne podgrupe, ali ne i podgrupe sa izolovanom depresijom i početka bolesti pre 55. godine. Specifičnost dizajna naše studije i dihotomizacija anksioznosti na psihičku i somatsku omogućila je dalje profilisanje ove podgrupe bolesnika, odnosno ukazala da se radi o podgrupi sa dominantno simptomima psihičke anksioznosti, odnosno poremećaju koji je fenomenološki sličan generalizovanom anksioznom poremećaju sa predominacijom osećaja napetosti, zabrinutosti i iritabilnosti. Razlozi većeg stepena anksioznosti kod bolesnika sa ranijim početkom bolesti su na osnovu saznanja kojima aktuelno raspolažemo još uvek nejasni. Od ranije je poznato da se početak simptoma generalizovanog anksioznog poremećaja može dovesti u vezu sa traumatičnim i/ili stresogenim događajem kod predisponiranih osoba [350]. Prema mišljenju Burna i saradnika [22] PB je hronični uzročnik stresa za sve bolesnike, prvenstveno zbog anticipiranog straha od negativnog uticaja bolesti na socijalne, porodične i poslovne relacije, koji je po prirodi stvari veći kod osoba kod kojih PB počinje ranije.

Rezultati dosadašnjih istraživanja sugerišu na izraženiji stepen depresije u podgrupi bolesnika sa bržom progresijom motornih simptoma bolesti, na osnovu čega pojedini autori zastupaju stav o bar delom zajedničkoj patofiziološkoj osnovi motornih i simptoma depresije u PB [30,59,60]. Odsustvo značajne razlike u težini depresije, anksioznosti i apatije pojedinačno, kao i izostanak korelacije između afektivnih podtipova i brzine progresije PB u našem istraživanju nije u saglasnosti sa ovim nalazima. Ovakav nalaz u kombinaciji sa zabeleženim specifičnim afektivnim profilima tokom evolucije PB u našem istraživanju sugeriše na kompleksniji međudnos ove dve vrste simptoma, kao i na različite, verovatno nezavisne patofiziološke mehanizme motornih i psihijatrijskih simptoma. Sličan nalaz je zabeležen i u dve skorije studije [22,41] koje nalaze nešto veći stepen anksioznosti u podgrupi bolesnika sa bržom progresijom bolesti, ali u regresionoј analizi ne potvrđuju udruženost specifičnih afektivnih podtipova i brzine progresije motornih simptoma PB. Međutim, u svim pomenutim studijama, uključujući i našu, stepen

napredovanja bolesti je procenjen aproksimativno, što nalaže tumačenje nalaza sa rezervom, odnosno neophodnost longitudinalnih prospektivnih studija u cilju definitivne procene međudnosa brzine progresije motornih simptoma PB i poremećaja afekta.

Nalaz udruženosti učestalosti komplikacija motornog odgovora i diskinezija sa dužinom trajanja bolesti, dozom dopaminergičke terapije i ranijim početkom PB u našoj studiji je u saglasnosti sa nalazima dosadašnjih istraživanja [22,41,335,352]. Zbog ovoga se nalaz izraženijih simptoma anksioznosti, depresije i apatije u ovoj grupi ispitanika može tumačiti kao efekat dužine trajanja bolesti, a u slučaju anksioznosti i kako je napred pomenuto ranijeg početka bolesti, a ne kao specifičan međudnos između komplikacija motornog odgovora i specifičnih afektivnih simptoma. Međutim, nalazi novijih istraživanja ukazuju na specifičan i nezavisan efekat fluktuacija motornog odgovora i anksioznosti koji prevlađuje uticaj ranijeg početka PB, a autori ovih studija zastupaju stav prema kome povezanost nije neophodno biološkog karaktera [22,41]. Nepredvidljivost pojedinih komplikacija motornog odgovora sa jedne (npr. izostanak dejstva pojedinačne doze), odnosno anticipacija njihove pojave sa druge strane (npr. *wearing-off* ili *peak of dose* diskinezije) uz "iščekivanje" sledeće doze leka mogući su uzroci hroničnog osećaja neizvesnosti, zabrinutosti i negativne predikcije sa značajnim uticajem na gubitak kontrole autonomnosti svakodnevnog funkcionisanja, te samim tim i uzrok anksioznosti, posebno simptoma generalizovanog anksioznog poremećaja. Udruženost između podgrupa sa naglašenim stepenom anksioznosti (Clusteri 3 i 5), ali ne i podgrupe sa izolovanom depresijom i komplikacija motornog odgovora i diskinezija u našem istraživanju bar delom govori u prilog reaktivnog mehanizma nastanka anksioznosti u ovoj podgrupi bolesnika. Niska stopa komplikacija motornog odgovora u podgrupi sa izraženom apatijom kod koje je trajanje bolesti bilo najduže, a stepen motorne onesposobljenosti najveći ukazuje na relativno mali uticaj trajanja bolesti i težine simptoma parkinsonizma kao nezavisnih uzroka anksioznosti. Sličan, ali ne i istovetan odnos zabeležen je između frizinga, kao još jednog nepredvidivog i iznenadnog simptoma PB i anksioznosti. Međutim, za razliku od fluktuacija motornog odgovora visoka učestalost frizinga zabeležena je i u afektivnoj podgrupi bolesnika kod koje su pored anksioznosti dominirali i apatija i kognitivni deficit.

I pored činjenice da je naše istraživanje koje se odnosi na profilisanje afektivnih podgrupa u PB sprovedeno na do sada najvećem uzroku bolesnika, određene nedostatke dizajna i metodologije treba uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata i donošenja definitivnih zaključaka. Studije preseka uopšteno govoreći imaju ograničenu mogućnost uspostavljanja defitivnih relacija između uzroka i posledica, i zahtevaju potvrdu dobijenih rezultata u prospektivnim studijama specifično dizajniranim ka uspostavljanju relacija između motornih i afektivnih simptoma PB. Korišćene skale za skorovanje težine i dihotomizaciju afektivnih poremećaja, iako prethodno validirane za upotrebu imaju ograničene mogućnosti u sagledavanju svih specifičnih aspekata anksioznosti, depresije i apatije kod bolesnika sa PB. Konačno, odsustvo kontrolne grupe ispitanika u ovom delu istraživanja onemogućava procenu nezavisnog uticaja efekta godina (starenja) na ispitivane motorne i afektivne simptome.

Međutim, i pored pomenutih nedostataka verujemo da su rezultati našeg istraživanja doprinos u razumevanju poremećaja afekta u PB. U zaključku, rezultati našeg istraživanja potvrđuju i upotpunjuju ranije nalaze o udruženosti specifičnih fenotipova PB sa depresijom, anksioznošću i apatijom, odnosno nameću neophodnost detaljnijeg sagledavanja heterogenosti afektivnih poremećaja u budućim istraživanjima potencijalnih etioloških uzoka. Ako se specifičan profil psihopatoloških simptoma može dovesti u vezu sa specifičnim motornim fenotipom bolesti [342, 344-347], po analogiji sa motornim fenotipovima, čini se racionalnom pretpostavka da su specifična psihopatološka ispoljavanja posledica zahvaćenosti različitih neuronskih petlji i moždanih regiona. Definisanje motornih i afektivnih podgrupa bolesnika sa PB omogućava adekvatnije sagledavanje prirodnog toka, prognoze i terapijskih opcija. Međutim, utvrđena klinička povezanost motornih i afektivnih simptoma ne predstavlja nužno i jedinstven uzročno-posledični mehanizam, već naprotiv ukazuje na još širi spektar mogućih doprinosećih faktora u inače kompleksnom mehanizmu nastanka poremećaja afekta u PB. Zbog ovoga, iako naši nalazi ukazuju na specifične afektivne podgrupe kod bolesnika sa PB, koji su povezani sa specifičnim kliničkim korelatima bolesti, nalaze treba tumačiti kao moguću osnovu daljih istraživanja, a ne kao definitivni klasifikacioni sistem.

I pored rastućeg broja relevantnih dokaza u literaturi o značaju monoaminergičkih sistema u nastanku depresije, anksioznosti i apatije u PB [161,190,310], noviji nalazi u literaturi [22,41,168,253,276,277], uključujući i nalaze našeg istraživanja, upućuju na značajan uticaj i holinergičkog sistema, kao i vaskularnih promena bele mase u patofiziologiji poremećaja afekta u PB, što se posebno odnosi na podgrupu starijih bolesnika sa predominantno depresivno-apatičnim profilom poremećaja afekta. Ukoliko se ovi nalazi, kao i nalazi skorijih interventnih studija [168], potvrde i u budućim, posebno prospektivnim istraživanjima moguće je pretpostaviti njihov direktni uticaj na terapijsku strategiju lečenja PB. Primera radi, aktuelna farmakoterapija depresije u PB koja je zasnovana na principima uplivanja na monoaminergičke sisteme uključene u kontrolu afekta, će zahtevati sagledavanje i lečenje i situacionih faktora (npr. fluktuacije motornog odgovora) kod mlađih bolesnika sa predominantnom anksioznošću, odnosno specifičan farmakoterapijski (npr. holinergički) pristup apatiji i kognitivnom deficitu u podgrupi starijih bolesnika sa depresijom.

Konačno, rezultati našeg istraživanja kao, i druga, novija saznanja o multifaktorijalnosti poremećaja afekta u PB kao modelu neurpsihijatrijske bolesti mogu poslužiti kao racionalna polazna osnova budućih istraživanja afektivnih poremećaja ne samo u PB, već i u drugim neurološkim bolestima, kao i kod afektivnih sindroma u opštoj populaciji.

5.2 Uticaj HIS promena bele mase na depresiju u PB

Najvažniji rezultati ovog dela istraživanja su da: 1) ne postoji razlika u opsežnosti HIS promena bele mase između bolesnika sa PB starijih od 60. godina i zdravih, kontrolnih ispitanika iste životne dobi; 2) bolesnici sa PB i depresijom imaju učestalije i opsežnije HIS promene duboke bele mase frontalnih regiona i periventrikularne bele mase u poređenju sa bolesnicima bez depresije; i 3) periventrikularno lokalizovane HIS promene koreliraju sa stepenom težine depresije.

Nepostojanje razlike između učestalosti i težine HIS promena bele mase u grupi bolesnika sa PB i zdravih kontrolnih ispitanika je u saglasnosti sa kliničkom studijom Bayera i saradnika [279] koji upotrebom iste metodologije ne nalaze razlike u učestalosti leukoarajoze između obolelih od PB i zdravih ispitanika. Još dve studije upotrebom MR endokranijuma potvrđuju ove nalaze [274,275]. Jellinger i saradnici [252] u patološkoj post-mortem studiji 617 slučajeva sa patološkom dijagnozom PB i 535 kontrolnih ispitanika takođe ne nalaze veći rizik od cerebrovaskularne bolesti mozga u PB. Međutim, ovakav nalaz, nije potvrđen u svim studijama i moguće je da je nekonzistentnost rezultata u literaturi posledica uticaja različitih kriterijuma odabira bolesnika i zdravih kontrola. Primera radi, za razliku od našeg istraživanja kao i studije Bayera i saradnika [279], studija Piccinijeve i saradnika [272] u kojoj je zabeležen većih stepen HIS promena u populaciji bolesnika sa PB, obuhvatila je samo bolesnike i zdrave kontrole bez faktora rizika za KVB mozga. U odsustvu standardnih faktora rizika za KVB, specifični faktori rizika kod obolelih od PB, kakvi su manja fizička aktivnost, upotreba l-dope, ili ergot preparata dopaminskih agonista mogući su potencijalni faktori koji dovode do veće učestalosti HIS promena bele mase [253]. Sveukupno, imajući u vidu nalaze dosadašnjih istraživanja, kao i rezultate naše studije ne postoje dokazi za veću učestalost promena bele mase u populaciji bolesnika sa PB i zdravih ispitanika iste životne dobi.

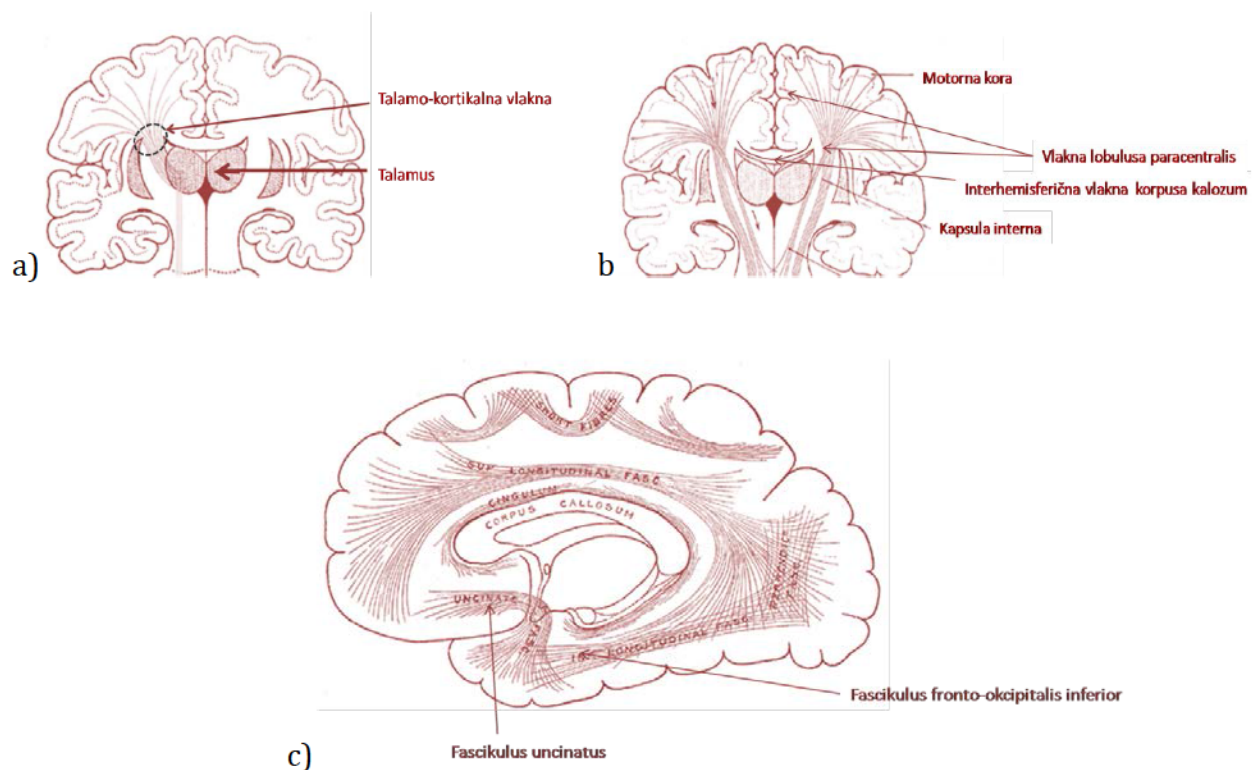
Veća učestalost HIS promena lokalizovanih u periventrikularnoj beloj masi kod depresivnih u poređenju sa obolelima od PB bez depresije u našoj studiji, potvrđuje nalaze ranijih studija da stepen leukoarajoze može uticati na kliničku ekspresiju motornih i nemotornih simptoma PB [272-276]. U pogledu motornih simptoma preovladavaju nalazi udruženosti stepena leukoarajoze sa nedopaminergičkim motornim znacima PB. U specifično dizajniranoj studiji Bohnen i saradnici [276] nalaze udruženost aksijalnih simptoma parkinsonizma i PIGD forme bolesti sa stepenom leukoarajoze, ali ne i stepenom nigrostrijatnog deficita. Negativan uticaj HIS promena bele mase kod bolesnika sa PB pokazan je i na brzinu progresije bolesti i poremećaja posturalnosti [272], kao i poremećaj različitih parametara hoda [272,273,275]. Pozitivna korelacija između tremora i stepena leukoarajoze nije zabeležena ni u jednoj studiji, a u većini studija nije zabeležen

konzistentan uticaj promena bele mase na dopaminergičke simptome PB kakvi su hipo/bradikinezija i rigor. Uticaj HIS promena bele mase na nemotorne simptome PB u prethodnim istraživanjima je dominatno bio usmeren na kognitivne parametre bolesnika. Choi i saradnici [278] nalaze da komorbidne promene bele mase udvostručuju rizik za demenciju kod bolesnika sa PB, dok Bayer i saradnici [279] nalaze veću učestalost, periventrikularnih i HIS promena duboke bele mase frontalnih regiona u grupi bolesnika sa PB i demencijom u poređenju sa bolesnicima bez demencije i zdravim kontrolama. Upotrebom Scheltensove skale za skorovanje HIS promena, Lee i saradnici [273] nalaze pozitivnu korelaciju između poremećaja različitih kognitivnog domena (egzekutivne funkcije, pamćenje, pažnja) i viših skorova HIS promena na pomenutoj skali. Rezltati naše studije po prvi put ukazuju da HIS promene periventrikularne bele mase mozga osim na motorne i kognitivne, imaju uticaja i na ekspresiju depresije u PB.

Rezltati naše studije ukazuju da je lokalizacija HIS promena od presudnog značaja za njihovu kliničku ekspresiju. Specifično, HIS promene duboke bele mase frontalnih regiona i periventrikularne bele mase su bile izraženije kod bolesnika sa depresijom u poređenjenju sa bolesnicima bez depresije, dok je rezultat multivarijantne regresione analize izdvojio periventrikularno lokalizovane promene kao varijablu kojom se može objasniti 39% varijacije skorova na Hamiltonovoj skali depresivnosti. Slično, Bayer i saradnici [279] nalaze da HIS promene lokalizovane u dubokoj beloj masi objašnjavaju 38% varijabilnosti skorova na MMSE skali. Nalazi pomenute, kao i naše studije, su u saglasnosti sa specifičnom funkcionalnom distribucijom subkortikalnih vlakana, odnosno nalazom da periventrukularni regioni bele mase pretežno sadrže asocijativna kortiko-subkortikalna vlakana, za razliku od duboke bele mase kortikalnih režnjeva gde većinu vlakana čine kratka "U vlakna" zadužena za kortiko-kortikalnu komunikaciju [232,233].

Mogući uticaj strateški pozicioniranih HIS promena bele mase na kliničku ekspresiju PB je višestruk. Prvo, periventrukularno lokalizovane promene mogu dovesti do disfunkcije ascedentnih talamo-kortikalnih, kao i descedentnih kortiko-spinalnih vlakana. U prvom slučaju, oštećenje specifično limbičke petlje može uzrokovati disfunkciju kortikalno-subkortikalne petlje uključene u regulaciju afekta (Slika 3a). Oštećenje descedentnih,

kortiko-spinalnih vlakana, posebno onih poreklom iz medijalnih delova frontalnog režnja, odnosno paracentalnog lobulusa, kao kortikalnog centra zaduženog za egzekuciju voljnih pokreta nogu, lokalizovanih periventrikularno, a pre ulaska u kapsulu internu može biti uzrok poremećaja arhitekture hoda (Slika 3b). Oštećenje bele mase korpusa kalozuma, može biti od posebnog značaja obzirom na ključnu ulogu ove strukture u funkcijama koje zahtevaju interhemisferičnu koordinaciju, kakvi su bipedalni hod i egzekutivne funkcije (Slika 3b). Konačno, oštećenje bele mase dugih asocijativnih puteva, specifično fascikulusa uncinatusa, longitudinalis superiora i inferiora može dovesti do poremećaja egzekutivnih funkcija i poremećaja afekta (Slika 3 c) [232,233,244, 253, 276].

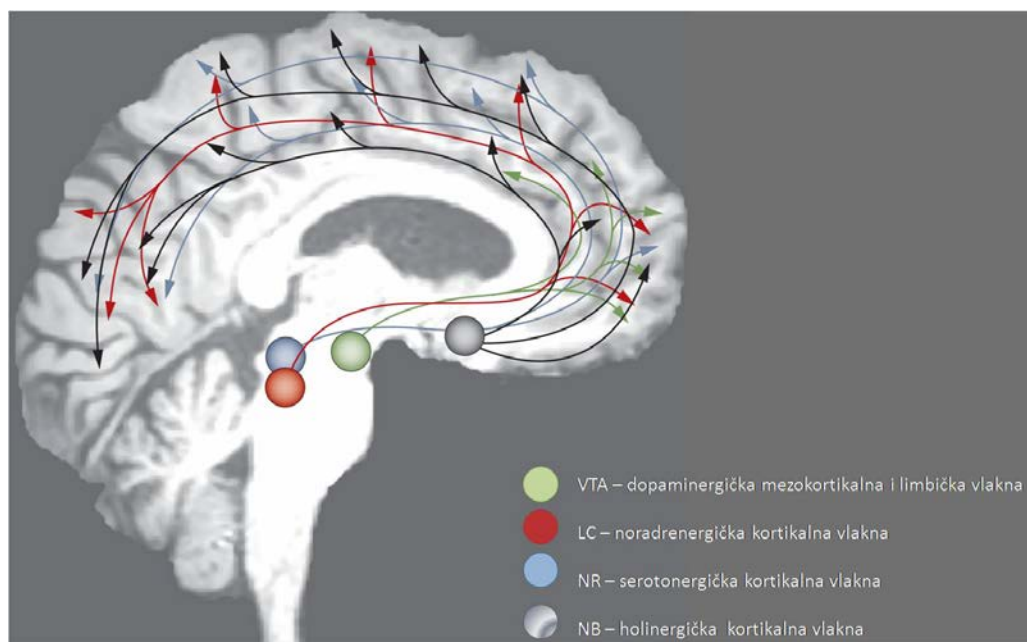


Slika 3. Anatomski odnos asocijativnih, projekcionih i komisuralnih puteva sa frontalnim rogovima bočnih lateralnih komora

Oštećenje subkortikalne bele mase frontalnih režnjeva i periventrikularne bele mase može uzrokovati oštećenja projekcionih vlakana monoaminergičkih i holinergičkih jedara, uključujući specifične projekcije dopaminergičkih vlakana poreklom iz VTA prema

mezofrontalnim i limbičkim delovima korteksa, kao i holinergičkih vlakna poreklom iz bazalnog Meynertovog jedra sa posledičnom deaferentacijom kritičnih kortikalnih struktura u regulaciji afekta, pamćenja i kontroli egzekutivnih funkcija (Slika 4) [253].

Slika 4. Anatomski odnos projekcionih monoaminergičkih i acetilholinergičkih vlakana sa periventrikularnom i belom masom frontalnih režnjeva [253]



VTA- ventralna tegmentalna areja; LC – locus ceruleus; NR – nuclei raphe; NB – nucleus basalis -Maynert

Uticaj promene bele mase na depresiju u PB zabeležen u našoj studiji je u saglasnosti sa konceptom “vaskularne depresije” kod osoba starije životne dobi, odnosno pretpostavkom da „cerebrovaskularna bolest može predisponirati, precipitirati, ili pogoršati gerijatrijsku depresiju“ [215]. Nagomilana saznanja o ključnom uticaju HIS promena bele mase na ispoljavanje depresije u starijoj životnoj dobi rezultirala su uvršćivanju HIS promena na T2W i FLAIR sekvencijama MR endokranijuma u dijagnostičke kriterijume sindroma vaskularne depresije [216,224]. U većini prvobitnih studija autori ne navode specifičnu lokalizaciju HIS promena udruženih sa depresijom što onemogućava

izvođenje preciznih zaključaka kliničko-morfološke korelacije. O'Brien i saradnici [234] među prvima nalaze udruženost depresije sa HIS promenama specifično lokalizovanim u dubokoj frontalnoj beloј masi, a potom više različito dizajniranih studija u populaciji starijih osoba sa depresija-disegzekutivnim sindromom potvrđuje lokalizacioni značaj periventrikularne i duboke bele mase frontalnih regiona [231,232, 235-239]. Novije studije koje koriste MRI traktografiju nalaze udruženost gerijatrijske depresije i oštećenja prednje cingulatne petlje [235] gornjeg longitudinalnog fascikulusa, fasciculusa uncinatusa, odnosno oštećenje različitih delova globalne neuronske mreže, uključene u doživljaj nagrade, regulaciju egzekutivnih funkcija i inicijaciju voljnih pokreta [236,237].

Imajući u vidu dizajn naše studije koja je bila usmerena na ispitivanje uticaja pomenutih promena na depresiju i činjenicu da bolesnici sa kognitivnim problemima *a priori* nisu obuhvaćeni ispitivanjem, ne čudi podatak da stepen oštećenja bele mase nije značajnije korelirao sa skorovima na MMSE skali.

5.1.1 *Uticaj tradicionalnih faktora rizika za CVB na HIS promene bele mase*

Učestalost tradicionalnih faktora rizika kakvi su hipertenzija, dislipidemija ili diabetes melitus, kao i ukupan broj faktora rizika nisu se značajnije razlikovali kako u grupi bolesnika sa PB i zdravih ispitanika, tako i među podgrupama bolesnika sa i bez depresije. Interesantno je da i dve prethodne studije, koje su pokazale uticaj HIS promena bele mase na demenciju i poremećaj hoda kod bolesnika sa PB, ne nalaze udruženost tradicionalnih faktora rizika za CVB i intenziteta promene bele mase [273,279]. Obzirom na niz specifičnosti u pogledu protektivnih, ali i faktora rizika za nastanak VB mozga u populaciji bolesnika sa PB, ovakvi nalazi ukazuju da mogući specifičan profil faktora rizika u ovoj podgrupi starijih osoba.

Alexopoulos [211] pretpostavlja da pored vaskularnih faktora rizika, promene bele mase mogu nastati i u njihovom odsustvu, odnosno kao posledica degenerativnih procesa uslovljenih starenjem. U prilog ovome govori i zabeležena pozitivna korelacija u našoj

studiji između intenziteta HIS promena bele mase okcipitalnih regiona, BG i periventrikularne bele mase sa dužinom trajanja bolesti, kao i statistički trend izraženije periventrikularne ($P=0.09$), kao i leukoarajoze u BG ($P=0.06$) sa starošću bolesnika. Izostanak značajnije statističke značajnosti može biti posledica relativno malog broja ispitanika, kao i činjenice da je istraživanje obuhvatilo isključivo populaciju obolelih starijih od 60. godina.

Nalaz o nepostojanju specifičnog uticaja faktora rizika za KVB na stepen promena bele mase u našem i prethodna dva slično dizajnirana ispitivanja treba tumačiti sa rezervom. Naime, rezultati više, specifično dizajniranih epidemioloških studija sprovedenih na mnogo većem broju bolesnika ukazuju na snažnu udruženost HIS promena bele mase i kardiovaskularnih faktora rizika, specifično hipertenzije i hipertrofije leve komore [216,220,224,234], a u našem istraživanju je postojao jasan trend statističke značajnosti veće učestalosti hipertenzije ($p=0.06$), i više od 2 faktora rizika ($p=0.07$) u grupi depresivnih u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima i verovatnije je da statistička značajnost nije utvrđena zbog relativno malog broja bolesnika. Konačno, u nedavnoj studiji Kotagal i saradnici [277] nalaze udruženost KV faktora rizika izraženih Framingamskim skorom i aksijalnih simptoma PB, kao i hipertenziju kao nezavisne faktore rizika za stepen frontalne leukoarajoze. Na osnovu svojih nalaza autori sugerišu da rana detekcija i lečenje faktora rizika za KVB kod bolesnika sa PB, može biti jedan od vidova terapije koja modifikuje tok PB imajući u vidu refraktarnost aksijalnih motornih simptoma na dopaminergičku terapiju. Nanhoe-Mahabier i saradnici [271], kao i Bohnen i Albin [26] takođe promovišu stav ranog i agresivnog lečenja kardiovaskularnih i metaboličkih faktora rizika u cilju prevencije nedopaminergičkih motornih, ali i nemotornih simptoma PB. Konačno, nalaze naše, kao i drugih napred pomenutih studija, treba tumačiti u kontekstu sve jasnijih dokaza o ključnom uticaju potencijalno modifikujućih, kardiovaskularnih faktora rizika u patobiološkom procesu AB kao najčešće neurodegenerativne bolesti [353].

5.2 Analiza uticaja MRI-VBM i depresije u PB

Najvažniji nalaz ovog dela istraživanja je da u poređenju sa bolesnicima bez depresije, oboleli od PB sa depresijom ispoljavaju veći stepen atrofije bele mase frontalnog režnja sa desne strane, pre svega prednje cingulatne petlje i orbitalnog dela PFK. Težina depresije je korelirala sa gubitkom bele mase orbitalnog dela PFK.

5.2.1 Analiza volumena sive mase kod bolesnika sa PB i zdravih kontrola

U poređenju sa zdravim kontrolama, u grupi obolelih od PB, registrovan je gubitak sive mase u nekoliko regiona prefrontalnog korteksa, uključujući i delove limbičkog korteksa, kao i parijetalnog korteksa. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa nalazima patoloških studija koje pokazuju izraženu vulnerabilnost delova limbičkog sistema i frontalnih asocijativnih regiona prema patološkim promenama karakterističnim za PB [52]. I nalazi prethodnih VB-MRI studija kod bolesnika sa PB pokazuju značajno veći stepen gubitka sive mase frontalnih i parijetalnih regiona u poređenju sa kontrolnim subjektima [163,178].

Nalazi našeg istraživanja ne beleže specifične regione gubitka sive mase kod bolesnika sa PB i depresijom, u poređenju sa bolesnicima bez depresije i zdravim kontrolama. Ovakav nalaz nije u saglasnosti sa nalazima Feldmana i saradnika [178] koji nalaze smanjenje volumena sive mase u nekoliko frontalnih i temporalnih regiona kod depresivnih bolesnika sa PB. Razlika u načinu obrade signala između naše i pomenute studije, odnosno upotreba softvera za postprocesionu obradu signala poslednje generacije u našoj studiji koja omogućava precizniju detekciju razlika u promeni signala među ispitivanim grupama, jedan je mogućih razloga diskrepance nalaza. Osim ovoga, i pored postojanja razlike volumena frontalnih i parijetalnih regiona između grupa depresivnih i nepresivnih bolesnika, Feldman i saradnici [178] ne potvrđuju ovakav nalaz poredeći grupe depresivnih bolesnika sa PB i nedepresivnih kontrolnih ispitanika. Konačno, različiti kriterijumi dijagnostikovanja depresije mogući su uzrok razlike u nalazima.

Na specifičan značaj prefrontalnih delova korteksa i sa njima povezanih struktura u mehanizmu nastanka depresije u PB ukazuju nalazi poremećenog metabolizma u studijama koje su koristile metode procene metabolizma glukoze, kao i upotrebu specifičnih radioobeleživača. U pionirskom radu Maybergova i saradnici [164], upotrebom FDG-PET metode nalaze hipometabolizam glukoze u predelu kaudatusa i orbitofrontalnom delu PFK kod depresivnih u poređenju sa nedeprisivnim bolesnicima i zdravim ispitanicima. Težina depresije merena Hamiltonovom skalom korelirala je sa stepenom hipometabolizma u regionu OFK. Remy i saradnici [172] upotrebom specifičnog liganda [¹¹C]RTI-32 sa posebnim afinitetom za membranske transportere dopamina i noradrenalina nalaze deficit u locus ceruleusu i nekoliko regiona limbičkog sistema, uključujući i ACC, talamus, amigdaloidno jedro sa desne strane, kao i delovima ventralnog strijatuma sa leve strane, u grupi depresivnih u poređenju sa nedeprisivnim bolesnicima i zdravim ispitanicima. Međutim, koncept i metodologija pomenutih studija ne dozvoljava uspostavljanje uzročno-posledičnih veza između registrovanog poremećaja metabolizma kortikalnih i subkortikalnih regiona, odnosno definisanje primarnog uzroka registrovanog hipometabolizma.

5.2.2 Analiza volumena bele mase kod bolesnika sa PB i zdravih ispitanika

Prethodna istraživanja, kao i rezultati naše studije ne ukazuju na postojanje značajnih promena volumena bele mase u celokupnoj grupi bolesnika sa PB u poređenju sa kontrolnim zdravim ispitanicima [354, 355].

Nalaz gubitka volumena bele mase u projekciji cingulatne petlje i delova bele mase orbitalnog dela PFK kod depresivnih u poređenju sa bolesnicima bez depresije, u kombinaciji sa izostankom značajnije razlike promena volumena sive mase u našem istraživanju govori u prilog koncepta disfunkcije specifičnih neuronskih mreža kao ključnog morfološkog korelata depresije u PB. Matsui i saradnici [179] upotrebom DT-MRI tehnologije beleži značajno smanjenje frakcione anizotropije obostrano u predelu

cingulatne petlje u grupi depresivnih u poređenju sa nedepresivnim bolesnicima sa PB. Luo i saradnici [182] u nedavnoj studiji upotrebom *resting state* fMRI metode nalaze udruženost disfunkcije OFK sa depresijom u grupi bolesnika u početnom stadijumu PB, kao i korelaciju težine depresije sa promenama u levom OFK. Analizom funkcionalne povezanosti 19 frontostrijatnih regiona autori definišu snižen stepen funkcionalne povezanosti u prefrontalno-limbičkoj neuronskoj mreži kao osnovni morfološko-funkcionalni korelat depresije u PB. Skidemore i saradnici [183] testiraju hipotezu zasebnog neuroanatomskog korelata depresije i apatije i nalaze korelacije težine apatije sa sa promenama signala u SMA premotornog korteksa, desnog OFK i srednjeg dela frontalnog korteksa, odnosno korelaciju depresije sa disfunkcijom u predelu desnog subgenualnog dela cingulatnog girusa. I pored naizgled divergentnih nalaza naše i pomenutih studija u pogledu precizne lokalizacije detektovanih promena, važno je pomenuti da su u našoj, kao i pomenutim istraživanjima, promene detektovane unutar iste neuronske mreže. Naime prema konceptu Phillipsa i saradnika [121], subgenualni deo prednjeg cingulatnog korteksa (BA 25) je u funkcionalnom smislu deo šire neuronske mreže, koji omogućava komunikaciju između filogenetskih starijih limbičkih (amigdaloidna jedra i hipokampus), i viših "svesnih" kortikalnih centara dlPFC i mPFC zaduženih za regulaciju afekta kod ljudi. U meta analizi neurovizuelizacionih studija kod bolesnika sa major depresijom publikovanih do 2008. godine, Fitzgerald i saradnici [158] izdvajaju dva sistema od značaja za patofiziologiju depresije. Prvi, koji obuhvata dlPFC i prednji cingulatni korteks (karakteriše se hipoaktivnošću tokom aktivne epizode depresije, odnosno normalizovanjem aktivnosti u uslovima remisije), i drugi, prevashodno lokalizovan u medijalnim prefrontalnim regionima (pokazuje hiperaktivnost tokom stanja depresije, i normalizovanje aktivnosti pod dejstvom antidepresivne terapije). Analiza podržava koncept povećane aktivnosti sistema odgovornog za procesuiranje i doživljaj emocija (amigdaloidna jedra i dmPFC), odnosno snižene aktivnosti sistema zaduženog za kognitivnu regulaciju emocija (dlPFC).

Na značaj perigenualnih struktura prednjeg cingulatnog korteksa i mPFC u regulaciji afekta ukazuju brojna eksperimentalna istraživanja, i terapijske studije.

Maybergova i saradnici [145] nalaze povećan metabolizam u predelu insule i subgenualnog dela ACC (BA 25) kod zdravih dobrovoljaca tokom indukcije tužnog raspoloženja, uz istovremenu redukciju protoka krvi u predelu dlPFC. Sa druge strane povećanje protoka u pgACC (BA 24) beleži se kod zdravih osoba tokom indukcije stimulusa doživljaja nagrade, dok je kod depresivnih osoba aktivnost pgACC redukovana tokom paradigmi testova uslovljenih nagradom. Interesantno je da je hipoaktivnost subgenualnog dela mPFC zabeležena kako nakon hronične upotrebe fluoksetina kod bolesnika sa idiopatskom major depresijom, tako i u fazi remisije depresije udružene sa PB [151]. Autori ističu da je i u grupi depresivnih bolesnika kod kojih je remisija postignuta upotrebom placeba takođe zabeležena smanjena aktivnost polja BA 25. Kao dokaz svoje hipoteze Maybergova i saradnici upotrebom metode DMS sa elektrodama plasiranim u subgenualni region rostralnog dela PCG postižu dugotrajnu remisiju kod četiri od šest lečenih bolesnika [155].

Smanjenje volumena struktura prednjeg cingulatnog korteksa kao proces uslovljen starenjem zabeležen je i kod starijih osoba sa dijagnozom gerijatrijske depresije [156]. Na relevantnosti nalaza neurovizuelizacionih studija kod bolesnika sa major depresijom ukazuje i značajno preklapanje sa nalazima post mortem studija. U kritičkoj analizi nalaza postmortem ispitivanja koje nalaze hipotrofiju sive mase regiona prefrontalnog režnja, kao i redukciju volumena struktura subgenualnog dela ACC, posteriornog dela OFC, zatim subikuluma, CA1 regiona hipokampusa i nukleusa akumbensa u poređenju sa nalazom kod osoba koje tokom života nisu bolovala od depresije, Price [117, 159] ističe da nalazi upućuju na zaključak da je redukcija volumena pomenutih regiona pre svega uslovljena redukcijom broja glijalnih ćelija, dominantno oligodendrocita bez ekvivalentne degeneracije neurona.

Sveukupno, pomenuti nalazi, kao i rezultati naše studije sugerišu da oštećenje prednje cingulatne petlje dovodi do poremećaja recipročne komunikacije neokortikalnih i ventralnih limbičkih struktura zaduženih za kontrolu afekta, odnosno uzrokuje funkcionalnu dijašizu unutar fronto-strijatnih veza.

5.2.3 *Korelacije atrofičnih promena sive i bele mase sa stepenom depresivnosti i anksioznosti*

Nalaz inverzne korelacije između težine depresije sa gustinom bele mase desnog orbito-frontalnog regiona podržava diskonekcionu hipotezu depresije [122,127]. Imajući u vidu kompleksnu anatomiju trajektorija asocijativnih vlakana koje prolaze kroz frontalni režanj preciznu lokalizaciju promena bele mase treba razmatrati sa rezervom. Obzirom na lokalizaciju promena bele mase registrovane u našem istraživanju, verujemo da specifično zahvataju fascikulus uncinatus i donji fronto-okcipitalni fascikulus.

Fascikulus uncinatus povezuje regione donjeg prefrontalnog režnja, uključujući i delove prednjeg cingulatnog korteksa sa regionima temporalnog režnja, pre svih amigdalama i hipokampusom [356] (Slika 1c). Uloga fascikulusa uncinatusa je i ranije pretpostavljena u regulaciji emocija i diskonekcionoj hipotezi depresije [117,121,124,159]. Taylor i saradnici [357] nalaze poremećaj strukturnog integriteta uncinatusa kod bolesnika sa dugotrajnom idiopatskom depresijom. Analizirajući preciznu lokalizaciju elektroda u subcingulatnoj beloј masi kod bolesnika lečenih od depresije metodom DMS, Riva-Posse i saradnici [358] ukazuju da su kontakti sa uncinatnim fascikulusom i cingulatnom petljom od presudne važnosti za terapijski ishod metode. I nekoliko drugih, skorijih studija, upotrebom različitih neurovizuelizacionih metoda potvrđuju značaj strukturnih promena fascikulusa uncinatusa u etiološki različitim depresivnim sindromima [359,360].

Donji fronto-okcipitalni fascikulus povezuje delove frontalnog, temporalnog i okcipitalnog režnja i tek skorija istraživanja pomoću različitih modaliteta definišu precizniju funkcionalnu anatomiju pomenute petlje u nastanku poremećaja mišljenja i halucinacija kod bolesnika sa šizofrenijom, doživljaja vizuelnih emocija, urođenih kognitivnih poremećaja, uključujući autizam [361], dok preciznija uloga u regulaciji afekta još uvek nije definisana [362].

U našoj grupi depresivnih bolesnika sa PB skorovi na HARS skali su bili značajno veći u poređenju sa podgrupom bolesnika bez depresije, što potvrđuje stav o značajnom preklapanju simptoma anksioznosti i depresije kod bolesnika sa PB [41,72,310]. Međutim,

nije zabeležena značajna korelacija između težine anksioznosti i smanjenja volumena kako sive, tako i bele mase mozga. Izostanak korelacije je najverovatnije posledica neuključivanja bolesnika sa izolovanom anksioznošću, kao i relativno blagog stepena anksioznosti u ispitivanoj grupi. Sa druge strane, ovakav nalaz potvrđuje robusnost našeg nalaza strukturnog korelata depresije.

6. Zaključci

1. Poremećaj afekta kod PB je heterogen klinički sindrom. Najčešći afektivni poremećaj koji je prisutan kod oko polovine bolesnika je apatija. Kod trećine bolesnika je prisutna anksioznost, dok četvrtina bolesnika ispoljava simptome depresije.
2. Analiza udruženosti poremećaja afekta i podtipova PB ukazuje na moguću zajedničku osnovu pojedinih motornih i afektivno-kognitivnih simptoma PB. Najveći stepen depresije, anksioznosti i apatije, kao i kognitivnog deficita je zabeležen je kod bolesnika sa malignijim oblicima, specifično PIGD i netremorskim fenotipom PB. Gledano sa duge strane, benignija, tremorska forma PB bila je povezana sa najmanjim stepenom svih ispitivanih kognitivno-afektivnih poremećaja. U skladu sa ovim, uznapredovali stadijum PB povezan je sa većim stepenom depresije, apatije i anksioznosti. Međutim, nalaz da se učestalost i težina afektivnih simptoma ne razlikuju u zavisnosti od brzine progresije bolesti ukazuje na odvojene, verovatno paralelne mehanizme nastanka motornih i afektivnih poremećaja PB.
3. Najznačajniji klinički simptomi povezani sa višim stepenom svih ispitivanih afektivnih simptoma su: motori blokovi, fluktuacije motornog odgovora, diskinezije i halucinacije.
4. Dve trećine obolelih ima bar jedan afektivni poremećaj, od čega je kod većine prisutno više od jednog afektivnog simptoma. Analizom grupisanja (*cluster* analiza) afektivnih simptoma identifikovano je pet specifičnih podgrupa: 1) afektivno zdrava; 2) depresivna; 3) anksiozno-depresivna; 4) sa simptomima psihičke anksioznosti, visokim stepenom apatije i kognitivnim deficitom; i 5) mešovita sa visokim stepenom svih afektivnih poremećaja, ali očuvanom kognicijom.

5. Analiza kliničko-funkcionalnih korelata (univarijanta logistička regresiona analiza) je pokalaza heterogenu prirodu, i verovatno etiološku podlogu depresije, anksioznosti i depresije u PB, kao i specifičan međuodnos motornih i afektivnih simptoma PB;
 - a. početni stadijum PB se karakteriše izolovanom depresijom, dok se sa napredovanjem bolesti i patološkog procesa afektivni sindrom usložnjava pojavom anksioznosti i apatije;
 - b. visok stepen apatije povezan je sa PIGD podtipom PB, motornim blokovima, kognitivnim deficitom i halucinacijama;
 - c. izražen stepen psihičke anksioznosti povezan je motornim blokovima, kognitivnim deficitom, diskinezijama i fluktuacijama motornog odgovora i ukazuje na heterogen (biološki i reaktivan) mehanizam nastanka anksioznosti u PB.
 - d. raniji početak PB je udružen sa većim stepenom depresije, ali posebno psihičke anksioznosti;
 - e. brzina progresije bolesti ne utiče na afektivni profil bolesnika.
6. Najznačajniji nezavisni prediktori (linearna regresiona analiza) depresije i anksioznosti su PIGD forma PB i frizing, dok je raniji početak bolesti nezavisni prediktor anksioznosti.
7. Poređenjem kliničkih parametara različitih afektivnih podgrupa upotrebom logističke regresione analize utvrđeno je da je (su):
 - a. frizing nezavisni prediktor anksiozno-depresivne podgrupe;
 - b. frizing, ne-tremorska forma bolesti i početak nakon 55. godine nezavisni prediktori afektivne podgrupe sa izraženom psihičkom anksioznošću, pridruženom apatijom i izraženim kognitivnim deficitom;

- c. ne-tremorska forma bolesti i frizing nezavisni prediktori podgrupe sa izraženim simptomima psihičke i somatske anksioznosti, ali očuvanim kognitivnim sposobnostima.
8. Step en hipoehogenosti rafe jedara je mogući marker depresije u PB, ali izostanak statističke značajnosti između depresivnih i nedeprativnih bolesnika, kao i među podgrupama sa različitim afektivnim poremećajima ograničava upotrebu ove metode kao markera specifičnih afektivnih poremećaja u PB.
9. Učestalost faktora rizika za KVB se ne razlikuje kod obolelih od PB i zdravih ispitanika. Postoji jasan trend veće učestalosti hipertenzije, kao i prisustva dva ili više faktora za KVB u podgrupi bolesnika sa depresijom u poređenju sa bolesnicima bez depresije, ali zbog malog uzorka ispitanika vrednost nije dostigla statističku značajnost.
10. Učestalost HIS promena bele mase se ne razlikuje kod bolesnika sa PB i zdravih ispitanika, ali oboleli od PB sa depresijom imaju veću učestalost HIS promena duboke bele mase frontalnih i periventrikularnih regiona, kao i regiona BG u poređenju sa bolesnicima bez depresije.
11. Opsežnost HIS promena duboke bele mase se ne razlikuje između bolesnika sa PB i zdravih ispitanika, ali bolesnici sa PB imaju opsežnije HIS promene u periventrikularnim regionima bele mase i regionu BG.
12. Opsežnost i intenzitet HIS promena u periventrikularnim regionima bele mase je veća kod bolesnika sa depresijom u poređenju sa bolesnicima bez depresije i kontrolnim ispitanicima.
13. Step en periventrikularno lokalizovanih HIS promena je udružen sa dužinom trajanja bolesti.

14. Specifično lokalizovane HIS promene bele mase su mogući doprinoseći faktor kognitivni-afektivnih poremećaja kod obolelih od PB starijih od 60 godina. Specifično, težina depresije je udružena sa stepenom HIS promena periventrikularne bele mase, dok je stepen kognitivnog deficita udružen sa opsežnošću HIS promenama duboke bele mase parijetalnih regiona.
15. Periventrikularno lokalizovane HIS promene bele mase su identifikovane kao nezavisni prediktor težine depresije, i objašnjavaju 39% varijabilnosti skorova na Hamiltonovoj skali depresije.
16. Nalazi veće učestalosti faktora rizika za KVB u podgrupi depresivnih bolesnika, kao i povezanost HIS promena bele mase i kognitivno-afektivnih poremećaja upućuju na potrebu agresivnijeg detektovanja i lečenja tradicionalnih faktora rizika za KVB kod bolesnika sa PB.
17. MRI-VB morfometrijska analiza sive i bele mase mozga pokazala je:
 - a. redukciju sive mase obostrano u frontalnim i parijetalnim režnjevima, zatim postcentralnom girusu i zadnjem cingulatnom korteksu sa desne strane u grupi obolelih od PB u poređenju sa kontrolnim ispitanicima. Najizraženiji stepen atrofije u grupi obolelih zabeležen je u prednjem cingulatnom korteksu sa desne strane, srednjem frontalnom girusu sa leve strane, insuli, i predelu angularnog girusa sa leve strane;
 - b. nepostojanje razlike atrofije sive mase između podgrupa bolesnika sa depresijom i bez depresije;
 - c. nepostojanje razlike atrofije bele mase između obolelih od PB i kontrolnih ispitanika;

- d. veći stepen atrofije bele mase u grupi depresivnih bolesnika sa PB u predelu desne prednje cingulatne petlje, donjeg orbitofrontalnog regiona sa desne strane, i donjeg parijetalnog lobusa sa leve strane.
18. Linearna regresiona analiza korelacija između atrofije sive i bele mase sa skorovima na skalama depresije i anksioznosti nije pokazala postojanje korelacije između skorova na skalama težine depresije i anksioznosti i specifičnih obrazaca atrofije sive mase. Utvrđeno je postojanje negativne korelacije između volumena bele mase donjeg orbito-frontalnog regiona sa desne strane i težine depresije.
19. Ovakav nalaz ukazuje na specifičan značaj gubitka volumena bele mase u patogenezi depresije u PB, odnosno podržava “diskonekcion” mehanizam nastanka depresije u PB.

Literatura:

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;13: 2055-66.
2. Kostic VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beograd, 1998.
3. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SDK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology* 1999;52: 1214–20.
4. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45: 2143-6
5. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18: 19–31.
6. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999;122: 1437–48.
7. Hughes A J, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathologic study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
8. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16: 507–510.
9. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Haliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–44.
10. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002;17: 60-7.
11. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248: 151-7.
12. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011;26: 1022-31.

13. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
14. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14: 223-36
15. Goetz GC. Historical isuess in the study of behavioral dysfunction in movement disorder. In: Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders, Edc. Bedard MA, Agid Y, Chouinard C, Fahn C, Corczyn A, Lasperance P. Totowa NJ Human Press, Inc., pp 3-9, 2003.
16. Charcot J-M. 1872. De la paralysie agitante. In Oeuvres Comple`tes (t 1) Lec,ons sur les maladies du syste`me nerveux, pp. 155–188. A Delahaye, Paris. [In English: Charcot J-M. 1877. On Parkinson's disease. In Lectures on diseases of the nervous system delivered at the Salpe`trie`re (transl. Sigerson G), pp. 129–156. New Sydenham Society, London.
17. Charcot J-M, Vulpian A. La paralysie agitante. Gaz Hebdom Med Chir 1861; 765–768, 816–823; 1862; 54–64.
18. Mjones H. Paralysis agitans. Acta Pscychiatr Neurol 1949, 54:1-195.
19. Jelliffe SE. The parkinsonian body postures, some consideration of unconscious hostility. Review 1949, pp: 467-479.
20. Todes CJ, Lees AJ. The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48: 97-100.
21. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:492-6.
22. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, et al. PROMS-PD Study Group. Parkinson's disease motor subtypes and mood. Mov Disord 2012;27: 379-86.
23. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord 2008;23:183-9.

24. Nilsson, F. M., Kessing, L. V., Sorensen, T. M., Andersen, P. K., Bolwig, T. G. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 202–211.
25. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011; 8: 35-47.
26. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7: 229-36.
27. Santangelo G, Trojano L, Barone P, Errico D, Grossi D, Vitale C. Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol* 2013;27: 501-13.
28. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, 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: 377-82
29. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996;53:175-9
30. Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med* 1988;18: 49–55.
31. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 118-23.
32. Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur J Neurol* 2011;18: 448–453.
33. Ravina B, Elm J, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D. The course of depressive symptoms in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24: 1306-11.
34. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149: 443– 454.
35. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression

- in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006;21: 148-58.
36. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology* 2012;78: 998-1006.
 37. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22: 1623-9.
 38. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24: 1641-9.
 39. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lépine JP, et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord* 2010;25: 157-66.
 40. Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen HU. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23: 27-34.
 41. Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, Anderson RJ, Carnell J, Dickinson L, Gibson G, van Schaick R, Sellwood K, Thomas BA, Burn DJ; PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:803-9.
 42. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sanchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov. Disord* 2008;23: 1889-1896.

43. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, et al. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23: 538-46.
44. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 342-7.
45. Kostić VS, Filipović SR, Lecić D, Momcilović D, Sokić D, Sternić N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57: 1265-7.
46. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013;80: 276-81.
47. Ishihara L, Brayne CA systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113: 211-220.
48. Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. Occurrence of depression and anxiety before Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16: 576-581.
49. Alonso A, Rodriguez L A, Logroscino G, Hernan MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80: 671-674.
50. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008;23: 101-6.
51. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012;72: 893-901.
52. Braak H, Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008;70: 1916-1925.
53. Fernandez HH, Lapane KL, Ott BR, Friedman JH. Gender differences in the frequency and treatment of behavior problems in Parkinson's disease. SAGE Study Group.

- Systematic Assessment and Geriatric drug use via Epidemiology. *Mov Disord* 2000;15: 490–496.
54. Mayeux R, Williams JBW, Stern Y, Cote L. Depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1984;40: 241–50.
 55. Huber SJ, Freidenberg DL, Paulson GW, Shutlworth JA. The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53: 275-278.
 56. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22: 938-45.
 57. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10: 23-8
 58. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13: 29-33.
 59. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 343-8.
 60. Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AF. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15: 379-82.
 61. Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, Molho ES, Kay DM, Montimurro J, et al. Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: an exploratory analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82: 564-8.
 62. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005;252: 1310-15.

63. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001;31: 65-73.
64. Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, Preziosi TJ, Robinson RG. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39: 1441-5
65. 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.
66. Schrag A, Quinn NP, Ben-Shlomo Y. Heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 275-6.
67. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 118-23.
68. Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8: 20–25.
69. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106: 196–201.
70. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178: 27–31.
71. Nation DA, Katzen HL, Papapetropoulos S, Scanlon B, Levin B. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24: 937–943.
72. Starkstein SE, Robinson RG, Leiguarda R, Preziosi T. Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1993;6: 151–154.
73. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2012;139: 103-12.
74. Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 9–15
75. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 409–416.

76. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49: 381-9.
77. Beck AT. Depression. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1970.
78. Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21: 252-258.
79. Merschdorf U, Berg D, Csoti I, Fornadi F, Merz B, Naumann M et al. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology* 2003;36: 221-225.
80. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2001;14: 120-4.
81. Kostić VS, Pekmezović T, Tomić A, Jecmenica-Lukić M, Stojković T, Spica V, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289: 40-3.
82. Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine* 1994;73: 281-96.
83. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007;22: 1722-8.
84. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004;63: 2170-2.
85. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, Luo P, Sagher O, Stern M et al. CSP 468 Study Group. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84: 1113-8.
86. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

87. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010;25: 838–845.
88. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord* 2003;18:1250–1256.
89. Vazquez A, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz P, Garcia-Urra D. "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand* 1993;87: 14–18.
90. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1333-8.
91. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3: 243-254.
92. Marin RS. Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1: 304 314.
93. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; 38: 143-62.
94. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4: 134-139.
95. Pedersen KF, Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naive patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian Park West study. *J Neurol* 2010;257: 217-223.
96. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15: 295-299.
97. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22: 778–784.

98. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JS, Defebvre L, Leentjens AF. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16: 656–660.
99. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17: 1058-66.
100. Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord* 2012;27: 174-8.
101. Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80: 1279-1282.
102. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23: 2004–2014.
103. Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 1070–1074.
104. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17: 366-371.
105. Ziropadja Lj, Stefanova E, PetrovicM, Stojkovic T, Kostic VS. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18: 339-342.
106. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Dest'ee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24: 2391-2397.
107. Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6: 17846.
108. Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Fernández de Bobadilla R, García Sanchez C, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's disease: more than just executive dysfunction. *J Int Neuropsychol Soc* 2013 May;19: 571-82.

109. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopa therapy. *Neuropsychologia* 2002; 40: 2257-2267.
110. Czernecki V, Schipbach M, Yaici S, Levy R, Bardinet E, Yelnik J et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008; 23: 964-969.
111. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2009;31: 89-98.
112. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 2013;136: 1568-77.
113. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 448-455.
114. Devos D, Moreau C, Maltête D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 668-74.
115. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;379: 1045-55.
116. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455: 894-902.
117. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2012;16: 61-71.
118. Brodmann K, Garey L. Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex. *The Principles of Comparative Localisation in the Cerebral Cortex Based on Cytoarchitectonics*. 2006 Springer Science+Business Media, Inc. 126-166.

119. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002;31: 375–383.
120. Öngür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000;10: 206–219.
121. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;829: 833-57.
122. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007;10: 1116-24.
123. Lange K, Williams LM, Young AW, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SCR, et al. Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. *Biol Psychiatry* 2003;53: 226–232.
124. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 2000;126: 413–431.
125. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002;53: 647-54.
126. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986;9: 357–81.
127. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9: 471-81.
128. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50: 7–16.
129. Goodwin GM, Cavanagh JT, Glabus MF, Kehoe RF, O'Carroll RE, Ebmeier KP. Uptake of 99 mTc-exametazime shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: Associations with mania. *Br J Psychiatry* 1997;170: 426–430.

130. Bremner JD, Vythilingham M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51: 273–279.
131. Botteron K, Raichle M, Drevets WC, Heath A, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002;51: 342–344.
132. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386: 824–827.
133. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157: 115–118.
134. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19: 5034–5043.
135. Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Fliegel GS, Na C, Escalona PR, Boyko OB, et al. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res* 1991;40: 95–99.
136. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, Boyko OB, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 553–557.
137. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998;9: 2023–2028.
138. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46: 243–250.
139. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: The relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;23: 579–590.

140. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel V, Hackett E, Trenary M, Abel L, et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41: 15–22.
141. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992;12: 3268–3641.
142. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ. The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 597–604.
143. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008;213: 93–118.
144. Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, Ohman A, Drevets WC. Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67: 1128–38.
145. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jarabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156: 675–682.
146. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, et al. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* 1999;91: 127–139.
147. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva A, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;48: 830–843.
148. Wacker J, Dillon DG, Pizzagalli DA. The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *Neuroimage* 2009;46: 327–37.
149. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jarabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8: 1057–61.

150. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65: 193–207.
151. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156: 675–682.
152. Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 2007;62: 446–54.
153. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 2006;163: 735–738.
154. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 425–33.
155. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45: 651–60.
156. Dotson VM, Davatzikos C, Kraut MA, Resnick SM. Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34: 367–375.
157. Li L, Ma N, Li Z, Tan L, Liu J, Gong G, Shu N, He Z, Jiang T, Xu L. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain Res* 2007;1168: 124–128.
158. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008;29: 683–695.
159. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35: 192–216.
160. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011;95: 614–28.

161. Brooks DJ, Pavese N. Imaging non-motor aspects of Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 2010;184: 205-18.
162. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11: 805-21.
163. Whitwell JL, Josephs KA. Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: 406-16.
164. Mayberg, H., Starkstein, S., Preziosi, S., Bolduc, P., Robinson, R., Sadzot, B., et al. Frontal lobe hypometabolism is associated with depression in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39: 274 -278.
165. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005;46: 227-32.
166. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EM, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 159-64.
167. Rektorova I, Srovnalova H, Kubikova R, Prasek J. Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and tower of London task performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23: 1580-7.
168. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 641-3.
169. Guttman M, Boileau I, Warsh J, Saint-Cyr JA, Ginovart N, McCluskey T, et al. Brain serotonin transporter binding in non-depressed patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2007;14: 523-8.
170. Doder M, Rabiner E A, Turjanski N, Lees A J, Brooks DJ. Brain serotonin HT1A receptors in Parkinson's disease with and without depression measured by positron emission tomography and 11C-WAY100635. *Mov Disord* 2000; 15, 213 (abstract).

171. Politis M, Wu K, Loane C, Turkheimer FE, Molloy S, Brooks DJ, et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010;75: 1920-7.
172. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128: 1314-22.
173. Cardoso EF, Fregni F, Maia FM, Boggio PS, Myczkowski LM, Coracini K, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11: 173–83.
174. Cardoso EF, Maia FM, Fregni F, Myczkowski LM, Melo LM, Sato JR, et al. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *Neuroimage* 2009;47: 467–72.
175. Garcia-Cabezas MA, Rico B, Sanchez-Gonzalez MA, Cavada C. Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *NeuroImage* 2007; 34: 965–984.
176. Cornwall J, Phillipson OT. Afferent projections to the dorsal thalamus of the rat as shown by retrograde lectin transport—I. The mediodorsal nucleus. *Neuroscience* 1988;24: 1035–1049.
177. Li W, Liu J, Skidmore F, Liu Y, Tian J, Li K. White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson disease with depression: a diffusion tensor MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 2010;31: 1861–6.
178. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2008;23: 42–6.
179. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T, et al. Depression in Parkinson's disease Diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 2007;254: 1170–3.
180. Surdhar I, Gee M, Bouchard T, Coupland N, Malykhin N, Camicioli R. Intact limbic-prefrontal connections and reduced amygdala volumes in Parkinson's disease with mild depressive symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18: 809-13.

181. Wen X, Wu X, Liu J, Li K, Yao L. Abnormal baseline brain activity in non-depressed Parkinson's disease and depressed Parkinson's disease: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2013;8: e63691.
182. Luo CY, Chen Q, Song W, Chen K, Guo XY, Yang J, et al. Resting-state fMRI study on drug-naive patients with Parkinson's disease and with depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 675–683.
183. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, et al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *Neuroimage* 2013;81: 484-95.
184. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17: 366-371.
185. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord* 2010;25: 2318-2325.
186. Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Péron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology* 2009;73: 1746-51.
187. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131: 2455–2463.
188. Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, et al. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24: 91–97.
189. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005;128: 2612–2625.
190. David R, Koulibaly M, Benoit M, Garcia R, Caci H, Darcourt J, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110: 19–24.

191. Lanctôt KL, Moosa S, Herrmann N, Leibovitch FS, Rothenburg L, Cotter A et al. A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24: 65–72.
192. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res* 2002;114: 103–111.
193. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21: 144–147.
194. Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A. Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15: 386–394.
195. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, P'eron J, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: A PET study. *Neurology* 2012;79: 1155-1160.
196. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial colorcoded real-time sonography. *Neurology* 1995;45: 182–4.
197. Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jäger A, Lange KW, et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999;246: 1186–93.
198. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003;60: 74–7.
199. Mijajlović M, Petrović I, Stojković T, Svetel M, Stefanova E, Kostić VS. Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl* 2008;65: 601-5.
200. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:1044-55.

201. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20: 16-34.
202. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007;33: 15-25.
203. Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63: 590-6.
204. Walter U, Hoeppner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007;130: 1799-807.
205. Walter U, Skoloudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289: 123-7.
206. Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1994;55: 75-84.
207. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoeppner J. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* 2007;155: 67-73.
208. Becker G, Berg D, Lesch KP, Becker T. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4: 21-31.
209. Geyer MA, Puerto A, Dawsey WJ, Knapp S, Bullard WP, Mandell AJ. Histological and enzymatic studies of the mesolimbic and mesostriatal serotonergic pathways. *Brain Res* 1976;106: 241-56.
210. Mayberg HS, Solomon D. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65: 49-60.
211. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961-1970.

212. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol Med Sci* 2003;56A: 249–65.
213. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013;18: 963–74.
214. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol* 2012;98: 99–143.
215. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. ‘Vascular depression’ hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915–922.
216. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG: MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997;154: 497–501
217. Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand SD, et al. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* 2010;67: 1379–1385.
218. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 1986;17: 1084–1089.
219. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI cohort. *Neurology* 2001;56: 921–926.
220. Longstreth WTJ, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the cardiovascular health study. *Stroke* 1996;27: 1274–1282.
221. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 1996;27: 1641–1646.

222. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 785–792.
223. Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O'Brien JT. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977: 333–339.
224. Taylor WD, McQuoid DR, Krishnan KR. Medical comorbidity in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19: 935–943.
225. Vasudev A, O'Brien JT, Tan MP, Parry SW, Thomas AJ. A study of orthostatic hypotension, heart rate variability and baroreflex sensitivity in late-life depression. *J Affect Disord* 2011;131: 374–378.
226. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL. Relationship of age, age at onset, and sex to depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6: 248–256.
227. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 1997;28: 2169– 2173.
228. Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, et al. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. *Eur Neurol* 2001;46: 115–120.
229. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43: 1683–1689.
230. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta neuropathologica* 2011;122: 171–185.
231. van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen EL, et al. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels

- decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 149–153.
232. de Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002;52: 335–34.
233. Filley CM. The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology* 1998;50: 1535–1540.
234. O'Brien JT, Firbank MJ, Krishnan MS, van Straaten EC, van der Flier WM, Petrovic K, et al. White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14: 834–841.
235. Taylor WD, Zhao Z, Ashley-Koch A, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, et al. Fiber tractspecific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. *Hum Brain Mapp* 2013;34: 295-303.
236. Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, Mintun MA, Barch DM, Epstein AA, et al. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry* 2008;165: 524–532.
237. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, Sorensen L, Frandsen J, Jonsdottir KY, et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med* 2010;40: 1389–1399.
238. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Perry RH, Brown A, O'Brien JT. A neuropathological study of vascular factors in late-life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 83-7.
239. Tsopelas C, Stewart R, Savva GM, Brayne C, Ince P, Thomas A, Matthews FE; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry* 2011;198: 109-14.
240. Alexopoulos GS. “The Depression-Executive Dysfunction Syndrome of Late Life”: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9: 22–29.

241. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:98–106.
242. Kim BS, Lee DH, Lee DW, Bae JN, Chang SM, Kim S, et al. The role of vascular risk factors in the development of DED syndrome among an elderly community sample. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19: 104–114.
243. Hajjar I, Yang F, Sorond F, Jones RN, Milberg W, Cupples LA, et al. A novel aging phenotype of slow gait, impaired executive function, and depressive symptoms: relationship to blood pressure and other cardiovascular risks. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64: 994–1001.
244. Smith EE, Salat DH, Jeng J, McCreary CR, Fischl B, Schmahmann JD, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology* 2011;76: 1492–1499.
245. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56: 713–718.
246. Potter GG, Kittinger JD, Wagner HR, Steffens DC, Krishnan KR. Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 2266–2271.
247. Baldwin R, Jeffries S, Jackson A, Sutcliffe C, Thacker N, Scott M, et al. Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological and vascular risk factors. *Psychol Med* 2004;34: 125–136.
248. McLennan SN, Mathias JL. The depression-executive dysfunction (DED) syndrome and response to antidepressants: a meta-analytic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25: 933–944.
249. Morimoto SS, Gunning FM, Murphy CF, Kanellopoulos D, Kelly RE, Alexopoulos GS. Executive function and short-term remission of geriatric depression: the role of semantic strategy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19: 115–122.

-
250. Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Klimstra S, et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2008;165: 238–244.
251. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52: 23–83.
252. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol* 2003;105: 415-9.
253. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7: 229-36.
254. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70: 935–942.
255. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw FE. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain* 2011;134: 73–83.
256. Baron JA. Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36: 1490-1496.
257. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 2004;27: 561-568.
258. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008;39: 2712-9.
259. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259: 1025–1029.
260. Scigliano G, Ronchetti G, Girotto F, Musicco M. Sympathetic modulation by levodopa reduces vascular risk factors in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15: 138–143.
261. Iwasaki S, Hamaguchi K, Iwasaki A, Takakusagi M, Narabayashi Y. Hypotensive effect of long-term levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1990; 30: 194–199.

262. Durrieu G, Senard JM, Rascol O, Tran MA, Lataste X, Rascol A, Montastruc JL. Blood pressure and plasma catecholamines in never-treated parkinsonian patients: effect of a selective D1 agonist (CY 208–243). *Neurology* 1990;40: 707–709.
263. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008;7: 451–458.
264. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125: 765–772.
265. van Eijkeren FJ, Reijmers RS, Kleinveld MJ, Minten A, Bruggen JP, Bloem BR. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2008;23: 2239–2243.
266. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6: 826–829.
267. Müller T, Werne B, Fowler B, Kuhn W. Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson's disease. *Lancet* 1999; 354: 126–127.
268. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds H. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs* 1994 48: 137–152.
269. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51: 285–289.
270. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*;354: 1578–1588.
271. Nanhoe-Mahabier W, de Laat KF, Visser JE, Zijlmans J, de Leeuw FE, Bloem BR. Parkinson disease and comorbid cerebrovascular disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5: 533–41.
272. Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, Paoli C, Del Dotto P, Puglioli M, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurol* 1995;52: 191–4.

273. Lee SJ, Kim JS, Lee KS, An JY, Kim W, Kim YI, et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49: 255–259.
274. Sohn YH, Kim JS. The influence of white matter hyperintensities on the clinical features of Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 1998;39: 50–55.
275. Acharya HJ, Bouchard TP, Emery DJ, Camicioli RM. Axial signs and magnetic resonance imaging correlates in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2007;34: 56–61.
276. Bohnen NI, Müller ML, Zarzhevsky N, Koeppe RA, Bogan CW, Kilbourn MR, et al. Leukoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134: 2358-65.
277. 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: 1514-20
278. 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* 2010;119: 147–149.
279. Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP. Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21: 223–229.
280. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993;114: 7–12.
281. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, De Gaspari D, Bilo L, Antonini A, Barone P. Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions. *Mov Disord* 2010;25: 50-6.
282. Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, Aarsland D, Beyer MK, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Zivadinov R. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neuroimage* 2009;47: 2083-9.

283. Meyer JS, Huang J, Chowdhury MH. MRI confirms mild cognitive impairments prodromal for Alzheimer's, vascular and Parkinson-Lewy body dementias. *J Neurol Sci* 2007;257: 97–104.
284. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset progression and mortality. *Neurology* 1967;17: 427–442.
285. Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987:153–164.
286. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990;40: 1529–34.
287. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25: 2649–53.
288. 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.
289. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1995.
290. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23: 56–62.
291. McDonald WM, Holtzheimer PE, Haber M, Vitek JL, McWhorter K, DeLong M. Validity of the 30-item geriatric depression scale in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21: 1618–1622.
292. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384–8.

-
293. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32: 50–55.
294. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 2011;26: 407-15.
295. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr H, Scheltens P, Freidl W, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003;34: 441– 445.
296. Fleiss J. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley & Sons; 1986. 448 p.
297. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26: 839–851.
298. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38: 95–113.
299. Maier W, Heuser I, Philipp M, Frommberger U, Demuth W. Improving depression severity assessment, II: content, concurrent and external validity of three observer depression scales. *J Psychiatr Res* 1988;22: 13–19.
300. Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG. Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 1975;51: 161–170.
301. Bech P, Allerup P, Gram LF, Reisby N, Rosenberg R, Jacobsen O, Nagy A. The Hamilton depression scale: evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand* 1981;63: 290–299.
302. Shea TL, Tennant A, Pallant JF. Rasch model analysis of the Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS). *BMC Psychiatry* 2009; 9-21.
303. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* 2006;62: 123-146.
304. Bech P. Measuring States of Anxiety with Clinician-Rated and Patient-Rated Scales, *Different Views of Anxiety Disorders*, Dr. Salih Selek (Ed.), 2011, ISBN: 978-953-

- 307-560-0, InTech, DOI: 10.5772/21246. Available from: <http://www.intechopen.com/books/different-views-of-anxiety-disorders/measuring-states-of-anxiety-with-clinician-rated-and-patient-rated-scales>
305. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year fi nal report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008;71: 474–80.
 306. Wickremaratchi MM, Perera D, O'Loghlen C, Sastry D, Morgan E, Jones A, et al. Prevalence and age of onset of Parkinson's disease in Cardiff: a community based cross sectional study and meta-analysis. *J Neurol* 2009;80: 805–807.
 307. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18: 19–31.
 308. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67: 361–370.
 309. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology* 1981;31: 645-50.
 310. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012;46: 581-9.
 311. Starkstein SE, Petracca G, Chmerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13: 29–33.
 312. Buchwald B, Angersbach D, Jost WH. Improvements in motor and non-motor symptoms in Parkinson patients under ropinirole therapy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75: 236–41.
 313. 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: 1123-30.
 314. Baggio JA, Curtarelli MB, Rodrigues GR, Tumas V. Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70: 599-603.

315. Contreras A, Grandas F. Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;320: 66-71.
316. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C, et al. Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712-21.
317. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe WH, Stocchi F, Tolosa E. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24: 655-61.
318. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, Ellgring H. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007;22: 953-6.
319. Vercruysse S, Devos H, Munks L, Spildooren J, Vandenbossche J, Vandenberghe W, et al. Explaining freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27: 1644-1651.
320. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42: 333-9.
321. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56: 1712-21.
322. Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007;22: 2192e5.
323. Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SA. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2005;20: 410-15.
324. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005;252: 1310-5.

325. Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136: 1204-15.
326. Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destée A, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71: 884-90.
327. Kostic VS, Agosta F, Pievani M, Stefanova E, Jecmenica-Lukic M, Scarale A, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78: 409-16.
328. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10: 391-398.
329. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19: 871-884.
330. Lieberman A. Are freezing of gait and panic related? *J Neurol Sci* 2006;248: 219-22.
331. Maidan I, Plotnik M, Mirelman A, Weiss A, Giladi N, Hausdorff JM. Heart rate changes during freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25: 2346-54.
332. Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? *PLoS One* 2014;24;(9) e106561.
333. Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Intern Med* 1975;83: 456-63.
334. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977;1: 345-9.

335. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41: 202-5.
336. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351: 2498-508.
337. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289: 12–17.
338. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123: 733–745.
339. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, Barone P. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord* 2007;22: 2418-25
340. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999;56: 595–601.
341. Goetz CG, Diederich NJ, Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease. In: Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira A, Poewe W. (Eds.), *Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease* 2009.
342. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010;133: 1755-62.
343. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:2947-57.
344. Lees AJ. The Parkinson chimera. *Neurology* 2009;72(7 Suppl):S2-11.
345. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD; CARPA Study Group. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22: 1839-51.

346. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 585-9.
347. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2002;62: 347-76.
348. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 2010;120: 2745–2754.
349. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 641–643.
350. Kendler KS, Hetta JM, Butera F, Gardner CO, Prescott CA. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 789–796.
351. Calne SM, Lidstone SC, Kumar A. Psychosocial issues in young onset Parkinson's disease: current research and challenges. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14: 143–150.
352. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006;5: 355–363.
353. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011;42: 2672–713.

354. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, Müller J, Luginger E, Bösch S, et al. Voxel-based morphometry detects atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:1132-8.
355. Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, Morris JG, Pantelis C. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005;128: 1259–1266.
356. Ebeling U, von Cramon D. Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochir* 1992;115: 143-8.
357. Taylor WD, Kudra K, Zhao Z, Steffens DC, MacFall JR. Cingulum bundle white matter lesions influence antidepressant response in late-life depression: a pilot study. *J Affect Disord* 2014;162: 8-11.
358. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, et al. Defining Critical White Matter Pathways Mediating Successful Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2014;76: 963-9.
359. Strain J, Didehbani N, Cullum CM, Mansinghani S, Conover H, Kraut MA, et al. Depressive symptoms and white matter dysfunction in retired NFL players with concussion history. *Neurology* 2013;81: 25-32.
360. Carballedo A, Amico F, Ugwu I, Fagan AJ, Fahey C, Morris D, et al. Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. *Am J Med Gene B Neuropsychiatr Genet* 2012;159: 537-48.
361. Ashtari M. Anatomy and functional role of the inferior longitudinal fasciculus: a search that has just begun. *Dev Med Child Neurol* 2012;54: 6-7.
362. Niida A, Niida R, Kuniyoshi K, Motomura M, Uechi A. Usefulness of visual evaluation of the anterior thalamic radiation by diffusion tensor tractography for differentiating between Alzheimer's disease and elderly major depressive disorder patients. *Int J Gen Med* 2013;6: 189-200.

8. Spisak skraćenica

PB - Parkinsonova bolest

pcSN - pars compacta supstancije nigre

UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine PB

DMS - Duboka moždana stimulacija

SCID – Strukturisani klinički intervju sa procenu depresivnog raspoloženja

NIMH - Nacionalni institut za mentalno zdravlje

NINDS - Instituta za neurološke bolesti i moždani udar

DSM - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

SAD – Sjedinjene Američke Države

SA – Skala za procenu težine apatije

MDS – Udruženje za nevoljne pokrete (Movement disorder society)

dIPFK – Dorzo-lateralni prefrontalni korteks

PFK – Prefrontalni korteks

BA – Brodmanova areja

ACC – Prednji cingulatni korteks

mPFM – Medijalna prefrontalna mreža

sgACC- Subgenualni deo prednjeg cingulatnog korteksa

pgACC- Pregenualni deo prednjeg cingulatnog korteksa

oPFM – Orbitalna prefrontalna mreža

vIPFK – Ventro-lateralni prefrontalni korteks

NA – Nuklesu accumbens

SMA – suplementarna motorna area

REM – Rapid eye movement (faza sna sa brzim pokretima očiju)

PIGD – forma Parkinsonove bolesti sa dominantno poremećajem posturalnosti i hoda

STJ – Subtalamičko jдро

BG – Bazalne ganglije

GPI – Interni (unutrašnji) deo globus palidusa

GPe – Eksterni (spoljašnji) deo globusa palidusa

prSN – Retikularni deo supstancije nigre

VTA – Ventralna tegmentalna areja

PET – Pozitronska emisiona tomografija

¹⁸F -FDG- Fludeoxyglucose, specifičan radioligand za PET

¹²³I FP-CIT - Ioflupane (¹²³I), (N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)nortropan) radioaktivni izotop joda, specifični radioligand za SPECT (DAT-SPECT)

¹¹C PMP - ([¹¹C]methyl-4-piperidiny propionat), specifičan radioligand za PET

¹¹C-DASB - 3-amino-4-(2-dimethylaminomethylphenylsulfanyl)-benzonitrile, specifičan radioligand za PET

¹¹C RTI-32 - (-)-2β-Carbomethoxy-3β-(4-tolyl)tropane (RTI-32, tolpane)

DWI – Diffusion weighted imaging metoda magnetne rezonance mozga

CA – Cornu Ammonis (Amonov rog temporalnog režnja)

MR – Magnetna rezonanca

FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery sekvenca MR mozga

T – Tesla (mera jačine magnetnog polja)

VBM – voxel-based morphometry (na vokselima zasnovana morfometrijska metoda MR mozga)

ROI – Region od interesa na MR mozga

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

fMRI – Funkcionalna magnetna rezonanca endokranijuma

rTMS – Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija

mdT – Medio-dorzalno jedno talamusa

rs MRI – Resting state (stanje mirovanja) metoda magnetne resonance endokranijuma

ALFF – Amplitude niskofrekventnih fluktuacija

TPE – Transkranijalna parenhimska ehosonografija

VD – Vaskularna depresija

WML – White matter lesion (oštećenje bele mase)

HIS- Hiperintenzitet signala na magnetnoj rezonanci endokranijuma

VMB – Vaskularna bolest mozga

SM – Siva masa

BM – Bela masa

FMO – Fluktuacije motornog odgovora

KVB – Kardio-vaskularne bolesti

KV – Kardio-vaskularni

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, četvrta edicija

HDRS- Hamilton-ova skala depresivnosti

PET- Pozitivna emisiona tomografija

SPECT- Single-photon emission computed tomography

UPDRS- United Parkinson's disease rating scale (Unifikovana skala za procenu težine PB)

VBM- Voxel-based morfometrija

DAT- Dopaminski transporter

SERT- Serotoninski transporter

9. Prilog

Upitnik i skale za ispitivanje demografskih, kliničkih, neurofizuelizacionih i afektivnih poremećaja kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću

1. Demografski podaci

Ime i prezime _____ Datum evaluacije _____

Dominantna ruka _____

Starost _____

Edukacija _____

Starost na početku bolesti _____

Trajanje bolesti _____

Početni simptomi _____

Latencija pri postavljanju dijagnoze _____

Početna terapija _____

Aktuelna terapija _____

Fluktuacije motornog odgovora (da-ne) _____

(kvantifikacija sprovedena upotrebom IV dela UPDRS upitnika)

Diskinezije (da-ne) _____

(kvantifikacija sprovedena upotrebom IV dela UPDRS upitnika)

Porodična anamneza za PB _____

Depresija (da-ne, major, minor, distimija) na osnovu DSM IV kriterijuma _____

Depresija da-ne na osnovu skora na Hamiltonovoj skali depresivnosti _____

Trajanje depresije _____

Depresija pre početka PB _____

Antidepresivna terapija (da-ne; medikament) _____

Anamneza o arterijskoj hipertenziji i aktuelne vrednosti TA (> 140/90 mmHg) _____

Anamneza o srčanim bolestima _____

Anamneza o šećernoj bolesti _____

Anamneza o TIA ili MU _____

Anamneza o klaudikacijama _____

Pušenje (dužina, broj paklica) _____

Holesterol

- ukupni (< 5.2 mmol/l) _____
- HDL ($\geq$ 1.0 mmol/l) _____
- LDL (< 3.4 mmol/l) _____
- trigliceridi (< 1.7 mmol/l) _____

Trankranijalni ehosonografski nalaz parenhima mozga

- Supstancija nigra _____ leva _____ desna
- Raphe jedra (kod) _____

Komentar _____

2. Skala za ispitivanje motornih funkcija kod obolelih od PB (UPDRS III)

Motorna funkcija	Skor
1 Govor	
0	Normalan
1	Blagi gubitak ekspresije, dikcije i/ili snage glasa
2	Monoton, sliven, ali razumljiv; umereno poremećen
3	Izrazito poremećen, težak za razumevanje
4	Nerazumljiv
2 Izraz lica	
0	Normalan
1	Minimalna hipomimija, može da odgovara normalnom licu "igrača
2	Blago, ali nesumnjivo smanjenje izražajnosti lica
3	Umerena hipomimija; deo vremena provodi poluotvorenih usta
4	Maskoliko ili okamenjeno lice; usne razdvojene 0,6 cm i više

Motorna funkcija	Skor
3 Tremor u miru*	
0	Odsutan
1	Blag i samo retko prisutan
2	Male amplitude, ali stalan. Ili umerene amplitude, ali povremeno
3	Umerene amplitude i prisutan najveći deo vremena
4	Izražene amplitude i prisutan najveći deo vremena
4 Akcioni/posturalni	
0	Odsutan
1	Blag; prisutan tokom pokreta
2	Umerene amplitude, prisutan tokom pokreta
3	Umerne amplitude, prisutan tokom pokreta i održavanja položaja
4	Izražene amplitude, ometa hranjenje
5 Rigiditet	
0	Odsutan
1	Blag ili primetan samo pri aktivnim pokretima druge ruke
2	Blag do umeren
3	Izražen, ali se pun obim pokreta lako postiže
4	Težak, a obim pokreta se teško postiže
6 "finger taps" test	
0	Normalno (>15/5 sekundi)
1	Blaga usporenost ili smanjenje amplitude (11-14/5 sekundi)
2	Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje (7-10/5 sekundi)
3	Teško oštećeno. Oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji (3-6/5)
4	Jedva da može da izvrši zadatak (0-2/5 sekundi)
7 Pokreti šaka	
0	Normalni
1	Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude
2	Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje
3	Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji u
4	Jedva da može da izvrši zadatak
8 Naizmenični pokreti ruku	
0	Normalni
1	Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude
2	Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje
3	Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji u
4	Jedva da može da izvrši zadatak
9 Pokretljivost stopala	
0	Normalna
1	Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude
2	Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje
3	Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji u
4	Jedva da može da izvrši zadatak

Motorna funkcija	Skor
10 Ustajanje iz stolice	
0	Normalno
1	Sporo, ili više od jednog pokušaja
2	Odguruje se od naslona
3	Sa tendencijom pada unazad i pokušava više puta, ali ustaje bez
4	Ne može da ustane bez tuđe pomoći
11 Položaj tela	
0	Normalno uspravan
1	Nije u potpunosti uspravan. Savijenog položaja trupa ali može biti
2	Umereno savijenog položaja trupa, definitivno abnormalan; lako se
3	Izrazito savijenog položaja trupa sa kifoza; umereno se naginje na
4	Upadljiva fleksija sa ekstremno abnormalnim položajem tela
12 Hod	
0	Normalan
1	Hoda sporo, kratkim koracima, bez festinacije i propulzije
2	Hod otežan, zahteva malo ili nimalo pomoći, moguća festinacija ili
3	Težak poremećaj hoda, treba pomoć
4	Ne može uopte da hoda, čak ni uz pomoć
13 Posturalna stabilnost	
0	Normalna
1	Retropulzija, može da povрати stabilnost bez pomoći
2	Odsustvo posturalnog odgovora, može da padne ako ga ispitiivač ne
3	Veoma nestabilan, ravnotežu može da izgubi i spontano
4	Nije u stanju da stoji bez pomoći
14 Bradikineza i	
0	Nije prisutna
1	Minimalna usporenostsa zadovoljavajućom voljnom motorikom
2	Blag stepen usporenosti i siromaštvo motorike koje je definitivno
3	Umerena sporost, siromaštvo motorike ili mala amplituda
4	Izražena sporost, siromaštvo motorike ili mala amplituda

*Procena se vrši za (a) lice, usne, bradu, (b) desnu ruku, (c) levu ruku, (d) desnu nogu, (e) levu nogu

3. Skala svakodnevnihi aktivnosti – UPDRS II

Motorna funkcija	Skor
Govor	
0	Normalan
1	Blago zahvaćen, razumljiv
2	Umereno zahvaćen, ponekad je neophodno ponavljanje
3	Teško zahvaćen. Veoma često neophodno ponavljanje
4	Nerazumljiv

Motorna funkcija	Skor
Salivacija	
0	Normalna
1	Blag, ali nesumnjiv višak. Noćno curenje pljuvačke
2	Umereni višak, minimalno curenje
3	Izrazit višak pljuvačke sa curenjem
4	Izraženo surenjenje pljuvačke
Gutanje	
0	Normalno
1	Retko zagrcnjavanje
2	Povremeno zagrcnjavanje
3	Zahteva kašastu hranu
4	Zahteva nazogastričnu sondu
Rukopis	
0	Normalan
1	Lako usporen ili manjih slova
2	Umereno spor, sve reči čitljive
3	Teško poremećen, sve reči nisu čitljive
4	Većina reči nije čitljiva
Sečenje hrane i korišćenje	
0	Normalno
1	Naznačeno sporo ali nema potrebe za pomoći
2	Može da seče i koristinajveći deo namernica sa potrebom za izvesnom
3	Hranu mora da iseče neko drugi ali samostalno uzima hranu
4	Mora da se hrani
Oblačenje	
0	Normalno
1	Unekoliko usporeno, ali nije potrebna pomoć
2	Povremena pomoć u zakopčavanju, uvlačenje ruku u rukave
3	Potrebna značajna pomoć, ali neke stvari još uvek radi sam
4	Bespomoćan
Higijena	
0	Normalna
1	Naznačeno usporen, ali pomoć nije potrebna
2	Potrebna pomoć prilikom tuširanja ili veoma usporen
3	Zahteva pomoć u umivanju, pranju zuba, češljanju
4	Potrebna primena Folejevog katetera ili drugih mehaničkih pomagala
Okretanje u krevetu	
0	Normalno
1	Naznačeno sporo ali nije potrebna pomoć
2	Može da se okrene sam ali sa velikom teškoćom
3	Može da pokuša ali ne i da se okrene
4	Bespomoćan

Motorna funkcija	Skor
Padovi (nevezani za)	
0	Nema
1	Retki padovi
2	Povremeni padovi, manje od jednom dnevno
3	Padovi u proseku jendom na dan
4	Padovi i češći nego jendom dnevno
Motorni blokovi	
0	Nema
1	Retki tokom hoda, sa oklevanjem pri započinjanju
2	Povremeni
3	Česti, povremeno pada zbog blokova
4	Česti padovi zbog motornih blokova
Hod	
0	Normalan
1	Blage teškoće, mogu da izostanu pokreti mahanja ili vuče noge po
2	Umereneteškoće ali nije potrebna pomoć
3	Težak poremećaj hoda, zahteva pomoć
4	Nije u stanju da hoda čak ni uz pomoć
Tremor	
0	Odsutan
1	Blag i samo povremeno prisutan, ne smeta bolesniku
2	Umeren, smeta
3	Težak, ometa mnoge aktivnosti
4	Izražen, ometa većinu aktivnosti
Senzorne smetnje	
0	Nema
1	Povremeno utrnulost ili blagi bolovi
2	Često utrnulost ili blagi bolovi, ne uznemiruju bolesnika
3	Česte bolne senzacije
4	Jaki bolovi

Ukupan skor _____

4. HOEHN i YAHR stadijum (u najboljem "on" i najgorem "of")

- 0 - Nema znakova bolesti
- 1 - Unilateralna bolest
- 1,5 - Unilateralna bolest uz aksijanu zahvaćenost

- 2 - Obostrana bolest, bez poremećaja ravnoteže
- 2,5 - Blaga obostrana bolest, uspeva da povрати ravnotežu tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem poožaju
- 3 - Blaga do umerena obostrana bolest, izvesna posturalna nestabilnost, fizički nezavisan
- 4 - Teška onesposobljenost, još uvek hoda ili stoji bez pomoći
- 5 - Vezan za pokretna kolica ili krevet ukoliko mu se ne pomaže

5. Hamiltonova skala depresije

Pitanje	Skor
Depresivno raspoloženje -žalost,beznađe, bezzvrednost	0 – nema 1 - navedena stanja se navode samo na postavljena pitanja 2 - navedena stanja se navode spontano 3 - navedena stanja se izražavaju neverbalno 4 - i spontano i verbalno
Osećanje krivice	0 - ne postoji 1 - oseća da ne vredi život 2 - ideja krivice zbog prošlih grešaka 3 - sadašnja bolest je kazna 4- doživljava preteće glasove
Suicid	0 – nema 1 - oseća da ne vred živeti 2 - želi da je mrtav ili misli o smrti 3 - suicidalne misli 4 – pokušaj

Rana nesanica- uspavljivanje	0 - nema teškoća da zaspi
	1 - više od pola sata – povremeno
	2 - teškoće pri uspavlivanju
Noćno buđenje	0 – nema
	1 - poremećaj sna tokom noći
	2 - budi se noću - osim telesnih potreba
Kasna nesanica	0 – nema
	1 - budi se u ranim jutarnjim satima i vrati da spava
	2 - nesposoban da ponovo zaspi
Rad i aktivnost	0 - nema teškoća
	1 - osećanje nesposobnosti, zamor ili slabost pri pomisli na rad ili hobi
	2 - gubitak interesovanja za rad i aktivnost
	3 - skraćivanje perioda aktivnosti ili opadanje produktivnosti
	4 - prestanak rada zbog bolesti
Usporavanje	0 - normalan govor i mišljenje
	1 - blaga usporenost
	2 - vidna usporenost
	3 - intervju otežan
	4 - potpuni stupor
Agitiranost	0 – nema
	1 - igranje, nemir sa rukama kosom
	2 - kršenje ruku, grizenje noktiju, usana
Aksioznost (psihička)	0 – nema
	1 - subjektivna napetost

	2 - zabrinutost zbog beznačajnih stvari
	3 - uplašeno držanju (stav, govor)
	4 - spontano ispoljavanje straha
Aksioznost somatska	0 – nema
	1 – blaga
	2 – umerena
	3 - jako izražena
	4 - fiziološki pratoci (glavobolja, palpitacije i sl.)
Somatski simptomi (gastrointestinalni)	0 – nema
	1 - gubitak apetita
	2 - jede teško, zahteva laksative
Somatski simptomi – opšti	0 – nema
	1 - osećaj težine u nogama, bolovi u leđima, glavobolja, malaksalost
	2 - svaki jasan simptom se označava sa 2
Centralni simptomi (gubitak libida, poremećaj menstruacije)	0 – nema
	1 – blagi
	2 - jako izraženi
Hipohondrija	0 - nije prisutna
	1 - upijanje svega u sebe
	2 - preokupiranost zdravljem
	3 - učestale žalbe, molbe za pomoć
	4 – sumanutost
Gubitak u težini	0 – nema
	1 - gubitak možda zbog bolesti

	2 - nedvosmislen gubitak
	3 - nije procenjeno
Uvid u bolest	0 - priznaje depresivnost i bolest
	1 - priznaje bolest ali je pripisuje hrani, klimi, virusima, radu...
	2 - odbija bolest
Dnevna kolebanja stanja	0 - nema kolebanja
	1 - gore se oseća pre podne
	2 - gore se oseća po podne
Ako ima variranja, naznačiti jačinu	0 – nema
	1 – blaga
	2 – izražena
Depersonalizacija i derealizacija	0 – nema
	1 – blaga
	2 – umerena
	3 - jako izražena
	4 - onesposobljavajuće
Paranoidni sindrom	0 – nema
	1 – sumnjičavost
	2 - ideje odnosa
	3 - sumanutost odnosa i proganjanja
Opsesivni i kompulzivni simptomi	0 – nema
	1 – blagi
	2 – izraženi

Skor: _____

6. Hamiltonova skala anksioznosti

0 – ne postoji; 1 – slabo (retko); 2 – povremeno (umereno); 3 – često (izraženo); 4 – stalno (onesopsobljavajuće)

1. Anksioznost Briga, brižnost, anticipacija (predviđanje) najlošije mogućnosti, strah, razdražljivost	0	1	2	3	4
2. Napetost Osećaj napetosti, umora, trzaji prilikom neočekivanog zvuka, plačljivost, ustreptalost, uznemirenost, nemogućnost opuštanja i relaksacije	0	1	2	3	4
3. Strah od: Mraka, nepoznatih ljudi, napuštanja, životinja, saobraćaja, gužve	0	1	2	3	4
4. Nesanica Poteškoće u zaspiavanju, anank zadovoljstva u aktivnostima koje su ranije prčinjavale zadovoljstisprekidan san, osećaj umora nakon spavanja, noćne more, košmari	0	1	2	3	4
5. Intelektualne teškoće Otežana koncentracija, problem, i sa upamćivanjem	0	1	2	3	4
6. Depresivno raspoloženje Gubitak interesovanja, izostanak zadovoljstva u aktivnostima koje su ranije prčinjavale zadovoljstvo (npr. hobi), depresivno raspoloženje, dnevne varijacije raspoloženja	0	1	2	3	4
7. Somatski (mišićni) simptomi Bolovi, trzajevi, ukočenost, grčevi, škr gutanje zubima, zastajkivanje u govoru, osećaj povećanog tonusa (ukočenosti u mišićima	0	1	2	3	4
8. Somatski (senzorni) simptomi Zujanje u ušima, zamućenje vida, naleti osećaja toplote i hladnoće, malaksalost, osećaj bockanja i trnjenja.	0	1	2	3	4
9. KV simptomi Osećaj lupanja i treperenja srca, bol u grudima, pulsacije krvnih sudova, nesvestica, izostanak srčanih otkucaja	0	1	2	3	4
10. Respiratorni simptomi Osećaj pritiska i teskobe u grudima, gušenje, nedostatak vazduha, česti uzdasi, nepravilnog disanja.	0	1	2	3	4

11. GIT simptomi

Teškoće gutanja, bol u stomaku, osećaj nadutosti u stomaku, mučnina, povraćanje, gubitak težine, opstipacija. 0 1 2 3 4

12. Genitourinarni simptomi

Učestalo mokrenje, urgencija (neodložno) mokrenje, izostanak menstruacije, seksualna neosetljivost, prerana ejakulacija, gubitak seksualne želje, impotencija 0 1 2 3 4

13. Neurovegetativni simptomi

Suvoća usta, bledilo, znojenje, vrtoglavica, glavobolja, osećaj podizanja kose 0 1 2 3 4

14. Ponašanje tokom intervjua

Vrpoljenje, nemir, „ne drži ga mesto“, tremuloznost ruku, naborano čelo, česti uzdasi, ubrzano disanje, bledilo, često gutanje i sl. 0 1 2 3 4

7. Skala apatije

Pitanje	Odgovor			
Da li ste zainteresovani za učenje novih stvari?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li ste zainteresovani za bilo šta?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li ste zabnuti zbog svoje bolesti?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li ulažete puno napora u obavljanju poslova?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li stalno tražite nešto što bi ste radili?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li imate planove i ciljeve za budućnost?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li ste motivisani?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li imate energije za svakodnevne aktivnosti?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li neko mora svakog dana da vam kaže šta da radite?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma

Da li ste ravnodušni prema stvarima?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li vas mnoge stvari ne dotiču?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li vam je potreban podsticaj da bi ste nešto započeli?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li se osećate ni srećno ni tužno, već negde između?	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma
Da li smatrate da ste apatični	Nimalo	Pomalo	Donekle	Veoma

8. Mini Mental Skala

1. Orjentacija

- godina
- godišnje doba
- mesec
- datum
- dan u nedelji

5 poena

- država
- republika
- grad
- ustanova
- sprat

5 poena

2. Imenovanje 3 objekta - 1 sekunda za svaki. Ispitanik treba odmah da ponovi sva tri. Dobija 1 poen za svaku tačnu reč. Po potrebi se ponavlja dok ih ne zapamti. Boduje se broj pokušaja.

3 poena

3. Pažnja i računanje - serijsko oduzimanje 100-7. 1 poen za svaki tačan odgovor. Traži se 5 uzastopnih odgovora (97, 86, 79, 65)

5 poena

4. Prisećanje - da kaže 3 objekta iz prethodnog zadatka. 1 poen za svaki.

3 poena

5. Govorni testovi

- Imenovanje (olovka, sat)
- Ponavljanje: Prvo srpsko parobrodarsko društvo

2 poena

1 poen

6. Izvršavanje trostrukog naloga "uzmite papir desnom rukom, savijte ga na pola i stavite na pod"

3 poena

7. Pročitajte i uradite sledeće

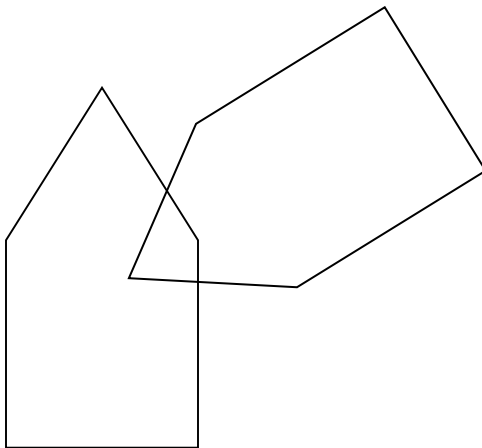
ZATVORITE OČI

1 poen

8. Napišite rečenicu po svom izboru

1 poen

9. Precrtajte donju sliku



Skor _____

9. Skala za kvantifikovanje hiperintenznih promena bele mase [280]

Moždani region	Skor	Način skorovanja
Periventrikularno		
		0 = absent
Okcipitalne ("kape")	0/1/2	1 = ≤ 5 mm
Frontalne ("kape")	0/1/2	2 = > 5 mm and < 10 mm
Lateralne ("trake")	0/1/2	
	Ukupan skor (0-6)	
Duboka bela mase		
		0 = bez lezija
		1 = < 3 mm, $n \leq 5$
Frontalna	0/1/2/3/4/5/6	2 = < 3 mm, $n > 6$
Parijetalna	0/1/2/3/4/5/6	3 = 4-10 mm, $n \leq 5$
Okcipitalna	0/1/2/3/4/5/6	4 = 4 -10 mm, $n > 6$
Temporalna	0/1/2/3/4/5/6	5 = > 11 mm, $n > 1$
	Ukupan skor (0-24)	6 = konfluentne
Bazalne ganglije		
Kaudatus	0/1/2/3/4/5/6	
Putamen	0/1/2/3/4/5/6	
Globus pallidus	0/1/2/3/4/5/6	
Talamus	0/1/2/3/4/5/6	
Kapsula interna	0/1/2/3/4/5/6	
	Ukupan skor (0-30)	
Infratentorijalno		
Cerebellum	0/1/2/3/4/5/6	
Mesencefalon	0/1/2/3/4/5/6	
Pons	0/1/2/3/4/5/6	
Medulla	0/1/2/3/4/5/6	
	Ukupan skor (0-24)	

10. Faktori konverzije antiparkinsonih lekova u miligramima l-dope [287]

Lek	Faktor konverzije (mg x)
L-dopa	x 1
L-dopa sa kontrolisanim oslobađanjem	x 0.75
Entakapon	L-dopa x 0.33
Pramipeksol	x 100
Ropinirol	x 20
Selegilin	x 10
Rasagilin	x 100
Amantadin	x 1
Bromokriptin	x 10

10. Biografija autora

Igor N. Petrović je rođen 28. decembra 1973. godine u Prištini gde je završio Medicinski fakultet. Magistarsku tezu odbranio je 2005. godine, a specijalizirao 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, od kada radi kao neurolog specijalista na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Srbije.

Usavršavao se 2008. godine na Univerzitetskoj Klinici u Kilu (Nemačka) iz oblasti spektralne analize tremora i primene metoda duboke moždane stimulacije u lečenju nevoljnih pokreta pod mentorstvom profesora Gintera Deuschla, a potom od 2010. do 2011. godine u "Queen Square" bolnici i "Reta Lila Weston" Institutu u Londonu iz oblasti Parkinsonove bolesti i kliničko-patoloških korelacija atipičnih parkinsonizama pod mentorstvom profesora A. Leesa.

Autor je i koautor preko 30 naučnih radova publikovanih u časopisima koji se citiraju u Current Contents, i dva poglavlja u monografijama internacionalnog značaja. Angažovan je kao ocenjivač naučnog projekta prijavljenog kod Ministarstva za nauku Vlade Austrije, i održao je veći broj predavanja po pozivu u zemlji i inostranstvu. Od 2003. godine angažovan je kao istraživač-saradnik na većem broj naučno-istraživačkih projekata iz oblasti Parkinsonove bolesti i nevoljnih pokreta pod pokroviteljstvom Ministarstva za nauku i tehnologiju Vlade Republike Srbije čiji je rukovodilac profesor Vladimir S. Kostić. Učestvovao je u organizaciji 3. Evropske Zimske Škole za nevoljne pokrete u organizaciji Movement Disorders Society koja je održana februara 2014. u Beogradu. Dobitnik je nagrade "Professor Zvonimir Lević" za najbolji istraživački rad za 2013. godinu koju dodeljuje Udruženje neurologa Srbije.

Godine 2012. izabran je u zvanje kliničkog asistenta za predmet neurologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Član je Srpskog lekarskog društva, Društva neurologa Srbije, Evropske Akademije neurologa i Internacionalnog udruženja za bolesti nevoljnih pokreta.

Igor Petrović je oženjen i ponosni otac Sare (8) i Nađe (4).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Igor N. Petrović

broj upisa _____

Izjavljujem

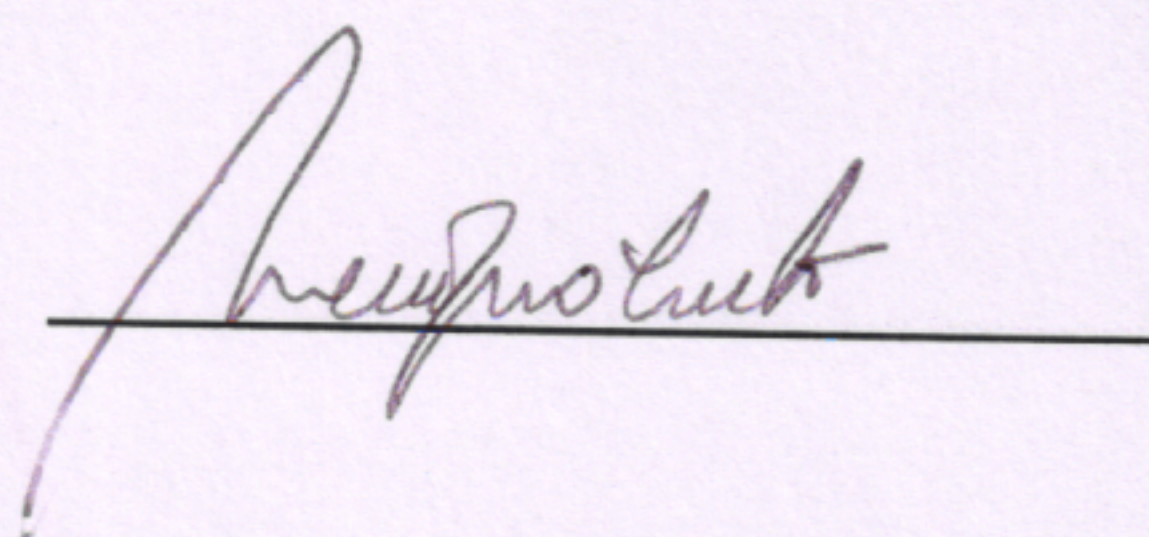
da je doktorska disertacija pod naslovom

„Morfološko-funkcionalni korelat depresije kod Parkinsonove bolesti“

- 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, _____ 21.04.2015. god _____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

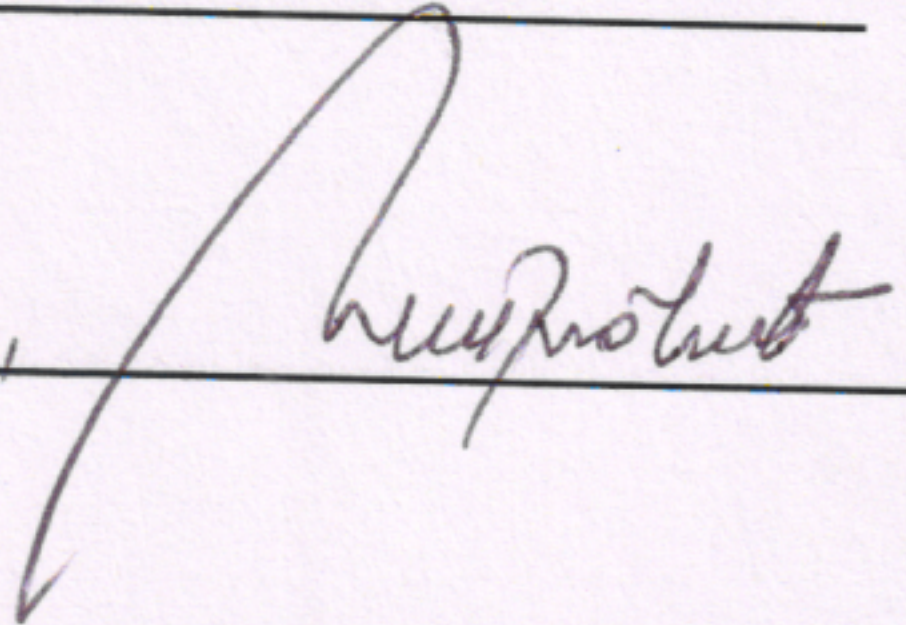
Ime i prezime autora _____ Igor N. Petrović _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Morfološko-funkcionalni korelat depresije kod Parkinsonove bolesti"

Mentor _Prof. Dr Vladimir S. Kostić_____

Potpisani IGOR N. PETROVIĆ, 

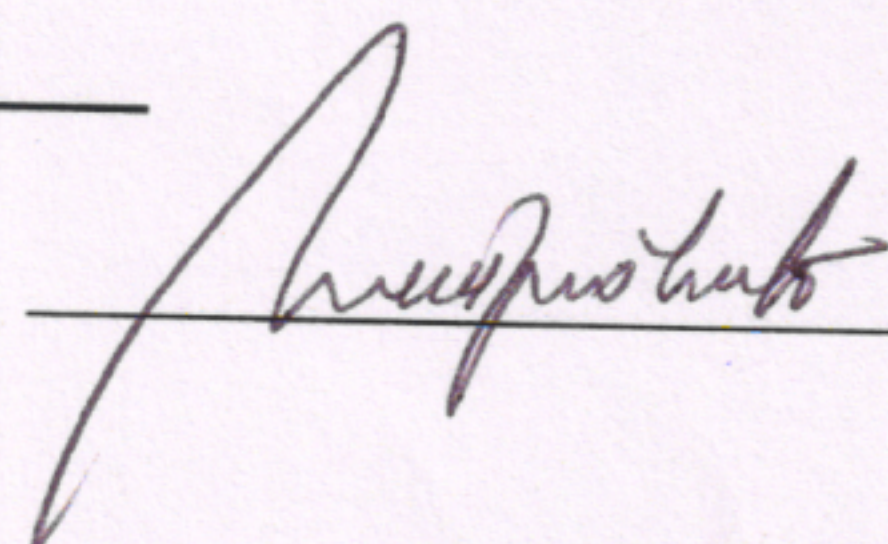
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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, _____21.04.2015. god_____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

“Morfološko-funkcionalni korelat depresije kod Parkinsonove bolesti”

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.

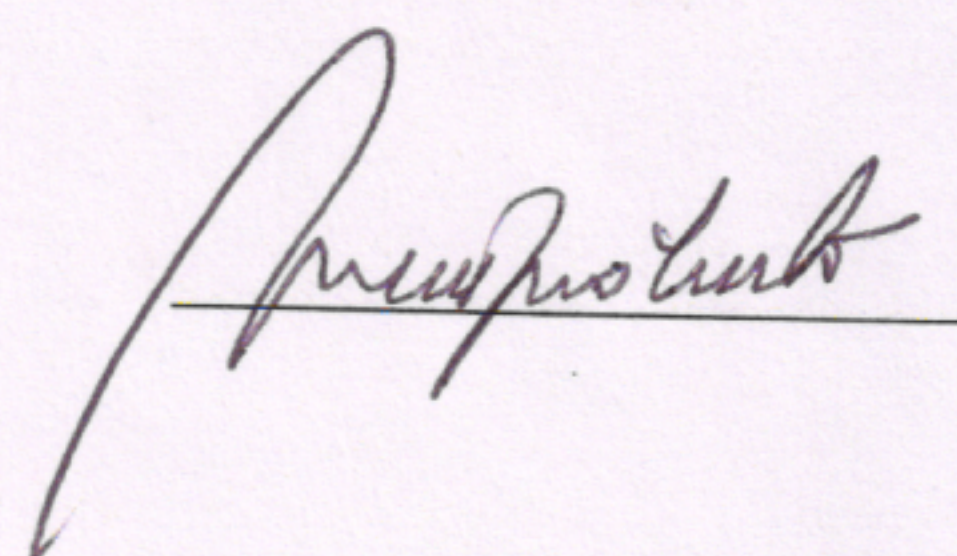
1. Autorstvo

- 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, _____ 21.04.2015. god _____



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.