**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**
**ФАКУЛТЕТ ЗА СПЕЦИЈАЛНУ ЕДУКАЦИЈУ И РЕХАБИЛИТАЦИЈУ**

**АЛЕКСАНДАР Б. ТОДОРОВИЋ**

# КОРЕЛАЦИЈА ВОЛУМЕНА МОЖДАНИХ СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛНОСТИ КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ПАРКИНСОНОВЕ БОЛЕСТИ

**Предлог пројекта докторске дисертације**

**Ментор**
**Проф. Др Горан Недовић**

**Београд, 2017.**

**САДРЖАЈ**

Увод ..... 2
1. ТЕОРИЈСКИ ПРИСТУП ПРОБЛЕМУ ИСТРАЖИВАЊА ..... 4
1.1. Паркинсонова болест ..... 4
1.1.1. Епидемиологија ..... 5
1.1.2. Клиничка слика ..... 5
1.2. Функционалност особа са Паркинсоновом болести ..... 6
1.2.1. Моторички поремећаји код особа са ПБ ..... 6
1.2.2. Когнитивни поремећаји у Паркинсоновој болести ..... 8
1.2.2.1. Поремећаји егзекутивних функција у ПБ ..... 8
1.2.2.2. Поремећаји пажње и памћења у ПБ ..... 9
1.3. Функционална неуроанатомија ..... 10
1.4. Волуметрија можданих структура ..... 12
1.5. Претходна истраживања ..... 13
2. МЕТОД ..... 17
2.1. Предмет истраживања ..... 17
2.2. Циљ истраживања ..... 18
2.3. Задаци истраживања ..... 18
2.4. Хипотезе ..... 19
2.5. Варијабле истраживања ..... 19
2.6. Методе истраживања ..... 20
2.7. Инструменти истраживања ..... 20
2.8. Популација и узорак истраживања ..... 23
2.9. Статистичка обрада података ..... 23
2.10. Организација истраживања ..... 24
2.11. Научни допринос ..... 24
*Литература* ..... 25

## Увод

Особе са инвалидитетом представљају велики медицински, економски и социјални проблем сваког, па и нашег друштва[1]. Обимност ових проблема, како за друштвену заједницу тако и за појединца зависи од низа фактора, пре свега животне доби у којој се болест или оштећење појави. Зато, нису исти проблеми код особа где се инвалидност појави у раном развојном периоду, као код особа са церебралном парализом када се инвалидност протеже готово целим током живота оболеле особе, или када се болест појави у одраслој животној доби када су те особе прошле кроз школски систем и стекле неку професионалну оспособљеност, као код особа са мултиплом склерозом, или пак када се здравствени проблем појави у шестој или седмој деценији живота, што је најчешћи случај код Паркинсонове болести (ПБ). У трећем случају, особе са ПБ много чешће стекну материјалну обезбеђеност, кроз решено стамбено питање и обезбеђена новчана примања.

Међутим, обзиром да се болест јавља у одмаклој животној доби, тешкоће које доноси сама болест прате и друга хронична стања која у мањој или већој мери утичу на квалитет њиховог живота.

У једној студији коришћењем кумулативне скале болести процењена је улога коморбидитета и утврђено је да он доприноси лошијем квалитету живота[2]. Зато се претпоставља да све учесталије јављање пратећих поремећаја код старијих особа може додатно утицати на квалитет живота болесника са ПБ[3]. На квалитет живота сваке особе, посебно старијих, важну улогу има социјална укљученост. Велики број особа са инвалидитетом сматра да нема осећај припадности друштвеној заједници[1]. У специјалној едукацији и рехабилитацији проблем социјалне укључености, односно партиципације особа са инвалидитетом, није довољно истражен[4]. Медицинске интервенције често смањују морталитет, али не могу да утичу на смањење морбидитета[1].

Физичко здравље и способност функционалне независности је примарна детерминанта квалитета живота старих особа[5]. Старење је главни фактор ризика за већи број неуродегенеративних обољења као што су Алцхајмерова или Паркинсонова болест[6]. Промене у когнитивном функционисању доприносе губитку независности и нижем квалитету живота[7,8]. Ниво задовољства својим животом указује на субјективни осећај добробити, који је повезан са здравственим статусом старих особа. Задовољство животом је једна од главних детерминанти благостања који одражава когнитивни аспект

појединца[9], и једна је од главних одредница квалитета живота. У највећем броју студија као компоненте „успешног“ старења на првом месту спомињу се физичке функције или неспособност, а затим когнитивне функције, задовољство животом, благостање и социјално ангажовање[10].

Квалитет живота је концепт који је тешко дефинисати. Концепт квалитета живота може се односити на свеукупну добробит унутар друштва, а усмерен је на то да омогући сваком члану друштва да оствари своје животне циљеве[11]. У литератури постоје бројне дефиниције за овај термин али све дефиниције садрже социјални, културни и сродински аспект[12].

Функционалност у старијем животном добу обухвата физички, когнитивни, психолошки и социјални аспект здравља. Поремећаји моторичког функционисања утичу на смањивање мобилности у свакодневним животним активностима, смањујући њихову независност, што се негативно одражава на квалитет живота.

Када се појави извесна болест, као последица поремећаја које она изазове, долази до општег пада у квалитету живота. За разлику од пацијената са можданим ударом, код којих се болест јави изненада и одједном, код ПБ, развој болести почиње постепено, скоро неприметно. Пацијенти своје стање везују за умор или неко пролазно оптерећење, не очекујући да су суочени са озбиљнијим здравственим проблемом. За успешније лечење неке болести важно је да се у што ранијем периоду болест открије и пацијентима ординира одговарајућа терапија или да се благовремено укључе у одговарајући рехабилитациони програм. Управо од благовремености укључивања зависи даљи ток болести. Обзиром да је ПБ прогресивни неуродегенеративни поремећај можданих структура, који се класично карактерише моторичким и когнитивним знацима[13], који воде нижем нивоу функционисања, значајно је имати сазнања о оштећењу можданих структура везаних за неку болест или стадијум неке болести. Стога се сматра оправданим извршити истраживање које открива повезаност промена на можданим структурама и функционалног статуса пацијената са ПБ.

# 1. ТЕОРИЈСКИ ПРИСТУП ПРОБЛЕМУ ИСТРАЖИВАЊА

## 1.1. Паркинсонова болест

У сложеној и варијабилној неуролошкој патологији, Паркинсонова болест (ПБ) је дефинисана као најчешћа болест поремећаја кретања и други најчешћи неуродегенеративни поремећај који доводи до прогресивног погоршања функције моторике због губитка можданих ћелија које производе допамин[14,15]. Недостатак допамина узрокује и нижи ниво когнитивног функционисања. Томе у прилог говори податак да примена допаминских агониста резултира побољшањем когнитивних функција[16].

Паркинсонова болест – један је од ентитета групе моторних болести базалних ганглија кога карактеришу:

• примарни функционални дефицити - брадикинезија, хипокинезија, акинезија, постурална нестабилност, прогресивни губитак контроле мишића и оштећени баланс;

• секундарни ефекти - тремор удова и главе, а у остатку тела присутни су укоченост и невољни покрети (хореа, атхетеза, бализам, дистонија).

Уз ову основну симптоматологију додатно се јављају и други знаци и симптоми (анксиозност или депресија, поремећај функције интелекта - деменција, поремећаји моторике очију као и поремећаји сензорног система). Како се симптоми погоршавају, пацијентима постаје тешко ходати, разговарати и изводити једноставне задатке[17].

Паркинсонова болест је по учесталости друга најчешћа неуродегенеративна болест, одмах иза Алцхајмерове болести(АБ). Процењује се да се ПБ јавља код око 1% старијих од 60 година[18]. Паркинсонова болест је хронична неуродегенеративна болест са повећаном преваленцом, због повећања очекиваног трајања живота и старења становништва. Прогресија болести има за последицу појаву симптома који доводе до физичке угрожености и социјалног узнемирења особа са ПБ што даље води ограничењу у обављању активности дневног живота (АДЖ) и до веће зависности. Дакле, развој ПБ може утицати на способност обављања професионалног рада, економски статус, друштвене односе и способност комуницирања[19].

Најчешћи облик паркинсонизма, у више од 75% случајева, представља идиопатска Паркинсонова болест, чија је етиологија непозната. Quinn је предложио да се ПБ класификује као јувенилни паркинсонизам када се знаци паркинсонизма јављају пре 20. године, затим ПБ са раним почетком, између 21. и 40. године, и класични облик када болест почиње у каснијем животном добу[20].

Леводопа је лек првог избора у третману Паркинсонове болести и углавном има целоживотну примену. После неколико година коришћења лека јављају се компликације због његове дуготрајне примене, у виду дискинезија и психичких проблема[21]. Моторне компликације везане за Леводопу се јављају код већине болесника са Паркинсоновом болести после 5-10 година лечења[22]. Социјални значај ове болести произилази како због велики број болесника, тако и због раног развоја онеспособљености и инвалидности, са два до пет пута већим морталитетом у поређењу са недементним старијим особама[23].

### 1.1.1. Епидемиологија

Од ПБ оболева свака стота особа старија од 60 година[18], са растом и инциденције и преваленције са старошћу. Инциденција ПБ се процењује на 4,5 до 20 на 100000 становника годишње, док је кумулативна преваленција око 120 на 100000 становника[24,25]. ПБ se чешће јавља код мушкараца него код жена, и са овим аспектом су сагласне многе студије[17].

### 1.1.2. Клиничка слика

Паркинсонову болест карактеришу поремећаји моторике, као што су тремор, брадикинезије, ригидност и постурална нестабилност, с тим да је за постављање дијагнозе потребно да уз брадикинезију буде присутан још један знак[26], док се постурална нестабилност испољава у каснијим фазама болести. Болест ретко почиње пре 50. godине живота. Моторни знаци болести се јављају обично између 50. и 70. године, и болест постепено прогредира наредних 10 до 20 година. Паркинсонова болест са функционалним и клиничким статусом је чешћа после 50. године. Већина особа са ПБ дијагностикује се

када имају 60 година или више[27-29].

Клиничка презентација ПБ такође укључује разне немоторне симптоме. Стога, пацијенти са ПБ су суочени са смањеним активностима дневног живота (АДЖ), као што су ходање, разговор, отежано узимање хране, или учествовање око једноставних задатака као што су купање или облачење[15].

## 1.2. Функционалност особа оболелих од Паркинсонове болести

Пацијенти са ПБ су типично ослабљени, са симптомима мишићне ригидности, оштећеног кретања, губитка равнотеже и тремора у мировању[30]. Ово доводи до абнормалних шема хода углавном због смањене брзине ходања и скраћене дужине корака[31]. Осим моторних оштећења, око 25% ново-дијагностикованих, недементних пацијената са ПБ показују неке когнитивне дефиците који укључују пажњу, меморију и визуоспацијалне и егзекутивне функције[32,33], који у мањој или већој мери утичу на функционалност особа са ПБ, а тиме и на квалитет њиховог живота.

Тестови квалитета живота се све више користе у процени пацијената са ПБ јер доприносе бољем разумевању последица болести и на тај начин омогућавају одговарајуће интервенције[19].

### 1.2.1. Моторички поремећаји код особа са ПБ

Клиничка слика ПБ развија се постепено и асиметрично, са карактеристичним тремором у миру који подсећа на бројање новчаница и јавља се код 70% пацијената. Углавном се тремор јавља на једној руци. Прво су захваћени прсти и шака, а касније подлактица и раме. За неколико месеци тремор захвата и истострану ногу а затим се генерализује. Брадикинезија је знак који се јавља код свих оболелих од ПБ. Јавља се изоловано или удружено са тремором на захваћеној страни, и подразумева успореност и осиромашење покрета, што се код пацијента доживљава као њихова неспретност, слабост и брже замарање.

На **рукама** се брадикинезија испољава као отежано вршење прецизних покрета и проблеми са употребом предмета и кућних апарата. Писање постаје успоренија и са све мањим словима, а покрети махања захваћеном руком, приликом хода, временом постају све оскуднији.

Ако су захваћени **доњи екстремитети**, то узрокује скраћивање дужине корака, а извођење корака је неједнаког трајања. Како болест напредује проблеми са ходом постају све израженији.

Брадикинезија **трупа** манифестује се као погрбљеност, отежано устајање са столице и отежано окретање у кревету.

**Хипокинетски синдром** се одликује екстрапирамидном хипертонијом, тремором у миру као и недостатком синкинетских покрета, као и смањеном мимиком која се јавља као одраз брадикинезије мимичне мускулатуре. Лице је безизражајно, трептање ретко, са честим држањем отворених уста. Говор постаје све тиши и неразумљивији. Психомоторика је у целини успорена.

**Ригор** или екстрапирамидна хипертонија, или пластична хипертонија, је поремећај тонуса где се на пасивне покрете екстремитета не добија рефлексна контракција само истегнутог мишића, већ истовремено и контракција антагонистичких мишића. Ова хипертонија не мења интензитет у току покрета и не зависи од брзине покрета. Упоређује се са отпором оловне шипке. Посебан облик екстрапирамидне хипертоније је феномен зупчастог точка или Негров феномен где се, при пасивним покретима, наизменично осећа отпор и попуштање затегнутости[34].

**Поремећаји постуре** се јављају у одмаклом току болести због захваћености постуралних рефлекса, што доводи до нестабилности и падова који су често праћени компликацијама због насталих повреда[35].

**Дистонија** се као први симптом болести обично јавља у ПБ са раним почетком.

**Немоторни знаци** ПБ могу много раније да претходе појави моторних знакова[36]. Већина оболелих има ослабљено чуло мириса годинама пре развитка клиничке слике ПБ. Често се јављају хиперсаливација, изненадно мокрење, пробавне сметње и дневна поспаност[37].

Оштећења моторике и повећане тешкоће са ходањем имају тенденцију да се појављују раније него ограничења у некој од АДЖ везаних за обављање тежих задатка,

укључујући и кућни рад, облачење и путовање[38-40]. Постурална нестабилност и оштећење хода често означавају прелазак из ране фазе болести у средњи стадијум, пре почетка тешкоћа са АДЖ који је базиран на когнитивним способностима (нпр. узимање лекова, или употреба новца или телефона итд.)[38,41].

### 1.2.2. Когнитивни поремећаји у Паркинсоновој болести

Когнитивна дисфункција је честа код пацијената оболелих од Паркинсонове болести. Когнитивне дисфункције су релевантне, јер имају директан утицај на квалитет живота пацијента, повећавају потребу за подршком оболелима[42], важан су индикатор за институционализацију[43], а у релацији су и са прогнозом болести[44] и морталитетом[45,46]. Код 20% нелечених, новодијагностикованих особа са ПБ установљено је присуство симптома когнитивних дисфункција[47,48]. Стога, за оптималан приступ пацијентима са ПБ, рано откривање когнитивних симптома у клиничкој пракси је од највеће важности.

Најчешће измењени аспекти когниције код особа са ПБ су дементна стања, поремећаји на подручју егзекутивних функција, пажње и памћења.

***Благи когнитивни поремећај*** - се дефинише као објективни дефицит у најмање једном домену когниције, који не доводи до пада у свакодневном функционисању[49]. Благи когнитивни поремећај погађа око 27% болесника без деменције[50], а око 30% ПБ болесника развија деменцију Паркинсонове болести[51].

Благи когнитивни поремећај тако представља период између когнитивно потпуно очуваног стања и деменције у ПБ (*Parkinson's Disease Dementia*- PDD). Овакав концепт је први пут предложен за благи когнитивни поремећај који претходи Алцхајмеровој болести[52], а касније прихваћен у ПБ (*Parkinson's Disease MCI*- PD-MCI). Новодијагностиковани оболели од ПБ имају два пута већу вероватноћу да развију благи когнитивни поремећај у односу на здраве[53].

***Деменција*** - се код оболелих од ПБ јавља чешће него у општој популацији. У једној студији која је пратила новодијагностиковане пацијенте од ПБ[54], њих 26% је имало деменцију након три године болести, а 50% након 15 година. У другој студији се наводи да

након 10 година од почетка болести, деменција се јављала код 70% пацијената[55].

#### *1.2.2.1. Поремећаји егзекутивних функција у ПБ*

Егзекутивне функције (ЕФ) подразумевају способност планирања, организације, управљања и контроле циљано усмереног понашања. Дефицит егзекутивних функција се манифестује немогућношћу функционисања у социјалној средини у доменима везаним за претходно набројане способности, што је везано за поремећаје који су локализовани у фронталном режњу мождане коре[56].

Дисфункција егзекутивних функција може бити присутна у раним стадијумима Паркинсонове болести. Карактерише га дефицит у унутрашњој контроли пажње, контрола извођења покрета, планирање, инхибиторна контрола, способности извођења двоструких задатака и низ задатака доношења одлука и социјална спознаја[57].

#### *1.2.2.2. Поремећаји пажње и памћења у ПБ*

Резултати досадашњих истраживања су показали да у току физиолошког али и патолошког старења можданих структура долази до поремећаја когнитивних функција, што је последица промена у фронталној и префронталној кори великог мозга[58]. Као последица дисфункције фронталног режња јављају се разне врсте поремећаја пажње: тешкоће одржавања пажње, неотпорност на интерференцију, поремећај фокусирања пажње, поремећај селективне пажње, поремећај фиксације погледа и поремећај будности.

Код пацијената са Паркинсоновом болести долази до промена и у памћењу, на подручју имплицитног и експлицитног памћења.

Имплицитно или недекларативно памћење се односи на учење моторних вештина и когнитивних рутина током увежбавања одређених моторних и когнитивних активности[59]. Оно је задужено за учење језика, моторну меморију и имитирање[60]. Мождане структуре које учествују у формирању имплицитног памћења су базалне ганглије, моторна кора и мали мозак[61]. Експлицитно или декларативно памћење односи се на свесну употребу речи, визуелних представа и догађаја[59]. Чак и када не постоји дефицит краткорочног и

дугорочног памћења, оболели од ПБ имају проблеме у меморисању редоследа догађаја који су се одиграли у непосредној прошлости[62].

### 1.3. Функционална неуроанатомија

Велики мозак *(cerebrum*) - састоји се из две хемисфере, леве и десне (*haemisphera cerebri*), које су повезане жуљевитим телом (*corpus callosum*).

Свака од хемисфера се састоји од пет режњева, чеоног (*lobus frontalis*), теменог (*lobus parietalis*), потиљачног (*lobus occipitalis*), слепоочног (*lobus temporalis*) и острва (*insula*). У склопу режњева великог мозга налазе се бројна моторна, сензорна и асоцијативна подручја са центрима одређених функција. Морфолошки, не постоје веће разлике између хемисфера, док функционално постоје многобројне разлике због којих је увек једна од хемисфера доминантна.

***Чеони режањ,*** лежи у предњој лобањској јами и испуњава читав предњи део лобањске шупљине. Садржи бројна подручја са одређеним функцијама од којих су најважнија:

1. Моторно подручје:

- примарно моторно поље које је одговорно за извођење вољних покрета;
- премоторна кора која интегрише сензорне и моторне информације, програмира активност примарне моторне коре;
- помоћно моторно поље које учествује у програмирању и планирању сложених моторних радњи, координацији обостраних покрета и регулацији импулса који долазе до примарног моторног поља;
- Брокин центар за говор који усклађује рад свих мишића који учествују у артикулацији гласа и формирању говора.

2. Префронтална кора, је највећа асоцијативна регија. Значајна је за просторну обраду улазних информација, расуђивање, говор, социјално понашање, дуготрајно и краткотрајно планирање, апстрактно мишљење и просуђивање.

***Темени режањ,*** садржи претежно сензорна поља:

1. главно соматосензорно поље у постцентралној вијузи мозга, и одговорно је за перцепцију сензорних стимулуса као што су додир, вибрације, бол и температура;

2. секундарна соматосензорна кора која је у вези са главном соматосензорном кором али и са таламичким једрима и реагује на сензорне надражаје;

3. асоцијативна кора која обрађује информације о покретима у зглобовима и визуелне информације, те их интегрише и одговорна је за просторно виђење и визуомоторну координацију;

***Слепоочни режањ,*** обухвата главну слушну (auditivnu) кору, а у задњем делу горње темпоралне вијуге налази се Верникеов центар за говор.

***Потиљачни режањ,*** садржи главну видну кору (*area striata*) која добија информације из ретине оба ока преко оптичке радијације (*radiatio optica*). Око главне или примарне видне коре налазе се секундарна и терцијарна видна кора, које обједињују информације са информацијама доспелим из других сензорних центара.

***Базална једра* (*nuclei basales*),** или супкортикалне сиве масе, представљају групу једара смештених у хемисферама великог мозга бочно од таламуса. Базална једра представљају основни део тзв. екстрапирамидалног моторног система.

Базална једра обухватају:

1. Стријатум (*striatum*)

- вентрални стријатум – мирисна кржица (*tuberculum olfactorium*) і *Nucleus accumbens*
- дорзални стријатум – репато једро (*nucleus caudatus*) и љуска сочивастог једра (*putamen*)

2. Палидум (pallidum)

- дорзални палидум – спољашње и унутрашње бледо једро (*globus pallidus lateralis et medialis*)
- вентрални палидум

3. Црна супстанција (*substantia nigra*)

4. Супталамичко једро (*nucleus subthalamicus*)

5. Репато једро (*nucleus caudatus*) – захваљујући везама са асоцијативним пољима коре великог мозга, има главну улогу у когнитивној контроли моторне активности.

6. Љуска сочивастог једра (*putamen*) – учествује у контроли сложених образаца моторне активности помоћу неуронских путева којима је повезан са таламусом и моторним делом коре великог мозга[63-65].

***Таламус* (*thalamus*)** је део међумозга који се састоји од многобројних једара која се

могу груписати на специфична и неспецифична. Сматра се да је таламус релејни центар који прима информације из читавог организма и шаље их ка кори великог мозга. Поједина једра таламуса, из групе специфичних, припадају лимбичком систему и укључена су у процесе памћења, понашања и мотивације. Такође, таламус је укључен и у регулацију будности и спавања[63,64].

***Лимбички систем*** је комплексан део ЦНС-а, који је одговоран за емотивно и афективно понашање, за сексуалне и вегетативне функције, за сложене процесе памћења. У њему се модификују импулси који пристижу из коре великог мозга, он их операционализује и интегрише, тако обрађене их шаље у хипоталамус (*hypothalamus*), а овај утиче на аутономне функције и карактер понашања.

У састав лимбичког система улазе лимбичка кора чији важан део чини хипокампус (*hippocampus*) и супкортикалне лимбичке структуре међу којима значајну улогу има бадемасто тело.

*Бадемасто тело* (*corpus amygdaloideum*) – захваљујући многобројним везама са другим структурама, бадемасто тело добија велики број соматосензорних, висцералних и визуелних информација. Улога бадемастог тела се огледа у процењивању значаја догађаја који се одигравају у непосредном окружењу.

*Хипокампална формација* (*formatio hippocampi, hippocampus*) – налази се у темпоралном режњу, и повезана је са другим деловима лимбичког система и деловима кортекса. Сензорни надражаји, када изазивају активацију дела хипокампуса, у зависности од тога који је део активиран, могу проузроковати разне видове понашања као што су радост, бес, пасивност или врло појачани сексуални нагон. Друга одлика хипокампуса је хиперексцитабилност због ниског прага надражаја, што може довести до епилептичког напада[63-65].

## 1.4. Волуметрија можданих структура

У основи настајања ПБ јесте појава неуродегенеративних промена на можданим структурама, што се на радиолошким прегледима визуелизује као смањење волумена

појединих можданих структура, али често и као промена њихове густине.

Бројне студије су показале неуроанатомске разлике у обиму појединих структура ЦНС-а, приликом физиолошког старења или настанка неке болести. Магнетно резонанти имиџинг (МРИ) је једна од најсензитивнијих радиолошких метода за приказ структура ЦНС-а. Губитак неурона и селективна атрофија појединих можданих структура су главни налази која се виде током старења ЦНС-а[66-68].

Волуменско испитивање мозга се спроводи помоћу напредне МРИ методе „*voxel brain measurement*“ (*VBM*). Ова метода омогућава да се јасно одвоји сива од беле мождане масе, да се одреде јасне границе кортикалних и супкортикалних структура сиве масе и да се мере простори испуњени цереброспиналном течношћу. На основу овога, добија се увид у волумен структура ЦНС-а[69].

## 1.5. Претходна истраживања

У релевантној литератури која се односи на истраживања утицаја ПБ на функционалност особа са овом болешћу, и квалитет њиховог живота, резултати су опречни у делу који указује на утицај дефицита појединих функција на квалитет живота, док су сагласни у идентификовању присуства функционалних оштећења код особа са ПБ. Постоје и истраживања која указују на промене волумена можданих структура током нормалног и патолошког старења мозга.

Нормално старење можданих структура карактерише се глобалном атрофијом мождане коре, али и регионалним структурним променама. Ове промене везане су за смањење волумена сиве и беле масе и проширење коморног система. Постмортална хистолошка испитивања показала су губитак неурона, удружених са губитком нервних влакана и синапси[70].

*Erickson* и сарадници су 2011. године у својој студији испитивали утицај физичке активности на волумен хипокампуса и побољшање меморије[71]. Дошли су до закључка да аеробне врсте тренинга доводе до повећања волумена хипокампуса и побољшања меморије у одраслих особа. Знајући да деменцију прати атрофија хипокампуса и пад когнитивних функција, ово би се могло искористити као добар начин превенције развоја деменције.

Многобројне студије су показале да у току физиолошког процеса старења долази до смањења волумена великог мозга. Најизраженије промене уочене су у кори чеоног и слепоочног режња, док су примарни сензорни центри, посебно видни, дуго очувани[72,73,74]. Студије су показале да се атрофија слепоочног режња у току старења може узети као предиктивни фактор за каснији пад функције памћења[75,76]. *Long* и сарадници су у својој студији у којој су проучавали волумен можданих структура у току старења, показали да се најизраженије промене у волумену виђају у кори великог и малог мозга[77].

*Takao* и сарадници су пратили волумен можданих структура током старења, и испитивали да ли постоје разлике у волумену између полова. Показали су да те разлике нема, да мождане структуре мушкараца и жена подједнако губе волумен. Такође, показали су да се са годинама брзина атрофије повећава[78]. *Scahill* и сарадници су у својој студији показали да се код њихових здравих испитаника, просечне старости 52,4 године, волумен смањује константном брзином од 0,32% годишње[79].

Магнетно-резонантном волуметријом пацијената са Паркинсоновом болешћу, у различитим стадијумима болести, детектује се атрофија појединих можданих структура која временом напредује. Основу патохистолошког налаза Паркинсонове болести карактерише дегенерација неурона „*pars compacta substantiae nigrae*“[80]. Паркинсонова болест је хронични поремећај због прогресивне дегенерације ћелија које производе допамин у структурама мозга, укључујући и супстанцију нигру[14]. Паркинсонова болест је типичан поремећај покрета. Поред моторичких симптома, карактеришу га и његови немоторни симптоми, укључујући поремећај спавања, когнитивну дисфункцију, аутономну дисфункцију и менталне поремећаје, који озбиљно утичу на квалитет живота пацијената са ПБ[81]. Најчешћи немоторни симптоми укључују поремећај спавања и когнитивне дисфункције. Поремећаји спавања утичу на 98% пацијената са ПБ[82]. У време постављања дијагнозе ПБ, 30-50% пацијената може имати благо когнитивно оштећење (МЦИ), али обично не показују деменцију осим ако пацијент није дијагностификован у одмаклој фази ПБ[83], а 60-80% ПБ случајеви развијају комплетну деменцију у року од 10 година[84,85]. Квалитет спавања је у великој мери повезан са квалитетом живота[86].

У литератури је пријављено неколико фактора који би били повезани са лошим квалитетом живота код пацијената са ПБ. То укључује аксијална оштећења (постурална

нестабилност), брадикинезију, моторне компликације, инвалидност, депресију, когнитивно оштећење и поремећаје сна[87-90]. Поред тога, пацијенти показују немоторне симптоме (нпр. когнитивне дефиците, абнормалности у спавању, аутономну дисфункцију), што може значајно нарушити аутономију пацијента, што захтева већу подршку у смислу пружања неге, што доприноси смањењу квалитета живота. Преваленца немоторних симптома се повећава са озбиљношћу болести, али варира међу различитим доменима и специфична је за пацијента[88,91].

Добро спавање је важан услов за добро памћење и адекватне егзекутивне функције. Когнитивне промене које се јављају у рано-умереној фази ПБ су првенствено дефицити у егзекутивним функцијама и меморији[48,92,93]. Квалитет спавања пацијената са ПБ је значајно у корелацији са когницијом, а он диференцијално утиче на пажњу и егзекутивне функције, чиме се додатно унапређује разумевање везе између спавања и когниције[94].

Стефанова и сарадници, указују да је дефицит имплицитног памћења који постоји у раним стадијумима ПБ повезан са патолошким променама стријатума[49]. Више аутора наводи присуство оштећења краткорочног памћења и одложеног присећања код оболелих од ПБ[95,96], али и дефицит препознавања[95]. Памћење код пацијената са ПБ није оштећено као код пацијената са Алцхајмеровом болести. Са напредовањем болести сви аспекти памћења постају оштећенији[97-99].

Негативни психолошки утицаји могу довести до смањења побољшања у квалитету живота, али и смањења социјалног и породичног прилагођавања парадоксалним околностима, у трећини случајева са поремећајем рада, брачним или породичним разарањем[100-103].

Оваква прогресивна, хронична стања код пацијената врло често доводе до психолошких и друштвених компликација. Код пацијената са ПБ се предлаже психо-едукативни третман, као метода која прати медицинске третмане са позитивним утицајем на исход лечења и психолошко прилагођавање пацијената[104-110]. Међу социјалним параметрима који су разматрани у овој студији, установљено је да су само друштвени односи значајно допринели болесничкој несрећи.

Како је ПБ хронични дегенеративни поремећај, повећање трајања болести је повезано са лошијим симптомима, што доприноси лошијем квалитет живота. Важно је напоменути, међутим, да се трајање болести не сматра снажним предиктором квалитета

живота[111-112]. Овај налаз се делимично може приписати прилагођавању последицама болести.

Моторни симптоми који угрожавају функционалну независност и немоторни симптоми као што су депресија, спавање и гастроинтестинални поремећаји доприносе лошем квалитету живота уз социјалну изолацију. Ови резултати имају импликације за оптималан приступ пацијентима са ПБ. Интервенције за побољшање социјалне подршке и утицање на депресију, поремећаје сна и гастроинтестиналне поремећаје могу побољшати њихов квалитет живота[113]. У истраживању квалитета живота особа које се налазе у геронтоошким центрима, Чанковић и сарадници (2016), спроведеног у Војводини, установљено је да на квалитет живота значајно утиче присуство болести, док остале социодемографске каратеристике немају значајног утицаја на квалитет њиховог живота[10]. Поједина истраживања указују на сазнања да укључивање у рехабилитацију може да побољша физичко функционисање, снагу, равнотежу, ходање и квалитет живота код особа са ПБ[114,115]. Вреди поменути и повољан ефекат примене кинетичких програм на когнитивну компоненту, са значајним и предвидивим побољшањем резултата на решавању когнитивних задатака. Спровођење програма физичке активности за особе са ПБ резултирало је побољшањима у свакодневним активностима, моторичким способностима и свеобухватној функционалној независности[116].

# 2. МЕТОД

## 2.1. Предмет истраживања

Паркинсонова болест је прогресивно неуродегенеративно обољење које пацијента постепено доводи до стања инвалидитета. У случају особа са инвалидитетом, функционисање у социјалној средини је отежано, а понекад и потпуно онемогућено[4].
Иако су подаци у литератури неконзистентни, преовладава мишљење да током процеса старења мозга, физиолошког и патолошког, долази до редукције волумена мозга, с тим што је смањење волумена израженије у патолошком старењу[117]. Тако постоје разлике и у функционисању јединке, у зависности од тога да ли се ради о физиолошком старењу, које је присутно код опште популације, или када је реч о патолошким променама, које су присутне код особа са Паркинсоновом болести.

С обзиром на то да су промене у можданим структурама у току здравог старења сличне променама које се јављају у почетној фази неких неуродегенеративних болести, нпр. Паркинсонова болест или деменција и др., развила се потреба у диференцирању тих промена, и њиховог утицаја на поједине компоненте функционалног статуса пацијената, како би се ови ентитети боље разликовали[118].

Предмет овог истраживања је заснован на мултидисциплинарном приступу расветљавања односа између анатомско - биолошке основе Паркинсонове болести и њене манифестације у функционалном погледу. Један од могућих описа функционисања особа са инвалидитетом је анализа два сегмента њиховог функционисања у социјалној средини – моторичког и когнитивног[119]. За процену овог функционисања биће употребљени одговарајући неуропсихолошки тестови, за процену нивоа моторичког и когнитивног функционисања, као и за процену егзекутивних функција, а за процену анатомско - биолошке основе Паркинсонове болести биће употребљен преглед „магнетно резонантна волуметрија“ можданих структура.

Обрадом ових налаза добиће се подаци о корелацији између волумена појединих можданих структура код пацијената са ПБ и горе поменутих поремећаја који доминирају клиничком сликом ове болести.

## 2.2. Циљ истраживања

Увођење савремених магнетно – резонантних техника, магнетне резонантне волуметрије има за циљ да открије патолошке промене у волумену можданих структура које су карактеристичне за процесе физиолошких и патолошких промена можданих структура.

Основни циљ истраживања је да се установи корелација између промене волумена можданих структура код пацијената са Паркинсоновом болести и здравих особа исте старосне доби, обзиром да постоји старење мозга и смањивање његовог волумена и код здравих особа, и утврдити корелацију између запремине појединих можданих структура и компоненти које чине функционални статус јединке, а које ће се добити применом одговарајућих неуропсихолошких тестова.

## 2.3. Задаци истраживања

У циљу реализације основног циља истраживања постављени су следећи задаци истраживања:

1. Испитати МРИ волуметријом волумен можданих структура код пацијената са ПБ и особа опште популације;
2. Испитати функционални статус код пацијената са ПБ и особа опште популације;
3. Утврдити разлике у променама волумена можданих структура између пацијената са ПБ и особа опште популације;
4. Утврдити утицаје волумена појединих можданих структура на функционални статус пацијената са ПБ;

   а) утврдити утицај волумена можданих структура на моторичко функционисање *(Дефектолошки приступ процене моторичког функционисања у свакодневним животним активностима је превасходн усмерен на процену у домену самопомоћи и партиципације особа у социјалној средини, јер све већи недостаци у овим доменима функционисања воде ситуацији настајања хендикепа);*

   б) утврдити утицај волумена можданих структура на когнитивно функционисање;
5. Утврдити повезаност између моторичког и когнитивног оштећења у односу на промене волумена појединих можданих структура.

## 2.4. Хипотезе

Основном радном хипотезом претпостављамо да постоје разлике између волумена појединих можданих структура код пацијената са ПБ и особа опште популације, као и у њиховој функционалности.

Из ове хипотезе произилазе изведене хипотезе:

Х0 – не постоје разлике између волумена појединих можданих структура код пацијената са ПБ и особа опште популације, као и нивоа њиховог функциисања.

Х1 – постоји разлика између волумена можданих структура код пацијената са ПБ и особа опште популације

Х2 – постоји корелација између промене волумена појединих можаних структура и моторних функција

Х3 – постоји корелација између промене волумена појединих можаних структура и когнитивни функција

Х4 – постоји повезаност оштећења моторних и когнитивних функција у односу на промену волумена можданих структура.

## 2.5. Варијабле истраживања

*Зависне варијабле*

Варијабле везане за биолошко-анатомску основу ПБ

- Волумен појединих можданих структура

Варијабле везане за функционални статус

- варијабле везане за моторичко функционисање
- варијабле везане за когнитивно функционисање
- варијабле везане за егзекутивне функције

*Независне варијабле*

Опште демографске варијабле

- Варијабле везане за пол испитаника
- Варијабле везане за старосну доб испитаника

Присуство болести

## 2.6. Методе истраживања

У истраживању ће се користити методе теоријске анализе и дескриптивне методе. *Метода теоријске анализе* користиће се у стварању теоријске основе истраживања, са циљем да се теоријски расветли проблем истраживања и тиме омогући фокусирање предмета истраживања, дефинисање основних појмова, утврђивање циља истраживања, задатака истраживања и истраживачких хипотеза. Анализираће се монографије и научни радови. Ова етапа ће се користити у етапи интерпретације резултата истраживања, приликом поређења добијених резултата са резултатима досадашњих истраживања.
*Неексперименталне метода* примениће се у прикупљању чињеница, анализирању и утврђивању корелације између истраживачких варијабли, које ће се користити као индикације и на темељу којих ће се извести закључци о узорку повезаности.

## 2.7. Инструменти истраживања

Основни подаци о пацијенту добиће се узимањем анамнестичких података и прегледом медицинске документације испитаника.

Испитивање ће бити спроведено коришћењем следећих инструмената:

- ***Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS )***
- ***Montreal Cognitive Assessment (MoCA)***
- ***Frontal Assessmen Battery (FAB )*** – тест за процену егзекутивних функција
- ***SF 36*** **–** за процену квалитета живота
- ***МРИ волуметрија***

***Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS )*** – Модификована од стране друштва за поремећаје покрета (*Movement Disorders Society* - MDS) – Скала за процену функционалности особа са ПБ. Ова скала кроз 42 ајтема процењује функционалност особа са ПБ кроз процену *когнитивног статуса, понашања и расположења*, која се налази у првом делу скале, затим процена *свакодневних активности* (говор, саливација, гутање, рукопис, сечење хране и коришћење прибора, облачење, хигијена, окретање у кревету и намештање постељине, падови, моторни блокови, ход, тремор и сензорне сметње повезане са паркинсонизмом. Трећи део скале се односи на испитивање *моторних функција* (говор; израз лица; тремор у миру – процена се врши за лице, усне и браду, леву руку, десну руку, леву ногу и десну ногу; акциони тремор руку – процена се врши за десну и леву руку; ригидитет који се процењује на врату, рукама и ногама; брзо додиривање прстију; покрети шака; брзи наизменични покрети руку; покретљивост стопала; устајање из столице; положај тела; ход; постурална стабилност; брадикинезија и хипокинезија тела). И четврти део скале се односи на *компликације терапије* (појава невољних покрета, клиничких флуктуација и других компликација).

***Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*** – Монтреалска скала обухвата пажњу, концентрацију, меморију, извршне функције, језик, визуелно – конструкционе способности, концептуализацију, рачунање и оријентацију. Тест почиње задатком алтернативног повезивања бројева и слова, те копирањем коцке и онда цртањем сата. Следећи задатак је именовање слика. Следи тест меморије, који се састоји од два покушаја понављања пет двосложних речи средње фреквентности употребе, па тестирање пажње које се састоји од задатака са понављањем бројева истим, а затим обрнутим редом, теста вигилности, и теста одузимања по седам. Апстрактно мишљење се тестира тражењем сличности између парова речи као што су банана-поморанџа, воз-бицикл и сат-лењир, након чега следи задатак одгођеног присећања пет двосложних речи из горе описаног теста меморије.

***Frontal Assessmen Battery (FAB )*** – је батерија за процену функција фронталног режња, која садржи шест ајтема: концептуализација, фонемска флуентност, моторне серије, конфликтни налози, контрола инхибиције и аутономно понашање.

***SF 36 Questionnaire –*** је упитник за процену квалитета живота, где испитаници самостално процењују своје: опште здравље, ограничења активности, физичке здравствене

проблеме, емоционалне здравствене проблеме, друштвене активности, присуство бола, енергију и емоције и опште здравствено стање.

***МРИ протокол***

Да бисмо искључили постојање било каквих већих лезија на мозгу, испитаници ће бити снимани коришћењем конвенционалног МРИ протокола који се састоји од T1Weighted sagittal T2W, FLAIR (*Fluidattenuated Inversion Recovery*), DWI (*Diffusion Weighted Imaging*) axial and T2W coronal images. Као додатак, за волуметријска испитивања биће коришћена 3D T1W sequence (*T1 MP-RAGE - magnetization-prepared rapid gradient-echo; TR: 2300 ms ; TE: 3 ms; FOV: 25,8 cm, Matrix 256x256, slice thickness: 1 mm, TA: 3:40 min*) у сагиталној равни.

Сваки сет 3D T1W MPRAGE снимака ће се конвертовати из DICOM (*digital imaging and communications in medicine)* у NIFTI (*the neuroimaging informatics technology initiative*) формат и аплоудовати (*upload*) на онлајн (*online*) софтвер volBrain.

Волуметријске мере можданих структура свих испитаника добиће се са коришћењем VolBrain онлајн (online) аутоматског система за сегментацију и анализу волумена можданих структура. Систем је доступан путем онлајн странице *www.volbrain.upv.es*. Систем анализира податке само у NIFTI (*the neuroimaging informatics technology initiative*) формату, а како МР апарат производи DICOM (*digital imaging and communications in medicine*) податке, урадиће се конверзија у NIFTI формат. Конверзија у NIFTI формат се ради помоћу *dcm2nii* програма (који је део MRICRON софтвера), бесплатно доступног на интернет страници (*http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html*). Овако конвертован фајл учитава се на VolBrain систем, који након краћег временског периода креира извештај са резултатима. VolBrain систем приказује волумене - запремине и проценат структурне асиметрије на различитим нивоима:

- интракранијална шупљина (*Intracranial cavity* која је дефинисана као сума целокупне беле и сиве масе цереброспиналне течности)
- ткивни волумен: бела маса, сива маса и волумен цереброспиналне течности
- волумен великог мозга, малог мозга и можданог стабла (са одвајањем леве и десне хемисфере великог и малог мозга)

• латералне коморе са супкортикалним структурама сиве масе (*putamen, nucleus caudatus, nucleus accumbens, globus pallidus, thalamus, hippocampus, corpus amgadaloideum*)

## 2.8. Популација и узорак истраживања

Узорак истраживања ће бити састављен од две групе испитаника. Једну групу испитаника ће чинити пацијенти са Паркинсоновом болести, старосне доби од 55 до 75 година, а другу (контролну) групу ће чинити здрави припадници опште популације, која ће са првом групом бити изједначена по старосној доби, полу и нивоу образовања.

За одређивање тежине болести применићe се најчешће примењиван критеријум Хен и Јарова (Hoehn and Yahr classification - H&Y)[120], који су дефинисали клинички ток ПБ кроз пет стадијума болести:

| | |
|---|---|
| **Стадијум 1** | Једнострана захваћеност |
| **Стадијум 1,5** | Једнострана захваћеност уз поремећај постуре – аксијална захваћеност |
| **Стадијум 2** | Обострана захваћеност тела, без поремећаја постуре |
| **Стадијум 2,5** | Блага обострана болест уз захваћеност постуралних рефлекса (пацијент успева да поврати равнотежу током наглог повлачења или гурања у стојећем положају) |
| **Стадијум 3** | Блага до умерена постурална нестабилност (пацијент је физички независан) |
| **Стадијум 4** | Тешка физичка онеспособљњност (пацијент тешко хода или стоји без помоћи) |
| **Стадијум 5** | Везан за покретна колица или кревет уколико му се не помаже |

***Hoehn and Yahr classification - H&Y***

Фактори искључивања из истраживања ће бити присуство коморбидних стања као што су цереброваскуларни инзулти, тешка сензорна оштећења и психијатријске болести.

## 2.9. Статистичка обрада података

Након завршеног истраживања и прикупљања података приступиће се статистичкој обради добијених података (адекватним методама и техникама), а затим ће се извршити и

интерпретација добијених резултата.

У статистичкој обради користиће се методе дескриптивне статистике (аритметичка средина и стандардна девијација). За мерење повезаности парова варијабли користићемо Пирсонов коефицијент линеарне корелације. За предвиђање критеријумске варијабле на основу више предиктора користићемо регресиону анализу. За утврђивање разлика између група у израженості појединих варијабли користићемо једнофакторску анализу варијансе (ANOVA). Статистичка обрада података вршиће се програмом SPSS 18 for Windows, а добијени резултати ће бити представљени табеларно и графички.

## 2.10. Организација истраживања

Преглед и одабир пацијента са Паркинсоновом болешћу ће бити извршен на Клиници за неурологију Клиничког центра Војводине у оквиру пројекта АП Војводине, где ће се и тестирати. Преглед магнетном резонанцом (МРИ) ће бити урађен у Центру за имиџинг дијагностику Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици. Етички одбор Клиничког центра Војводине је одобрио све процедуре ове студије и сви пацијенти ће потписати информисани пристанак за добровољно учешће у истраживању. Предвиђа се да истраживање обухвати 40 испитаника са ПБ, и исто толико здравих испитаника који ће чинити контролну групу. Планирано је да се истраживање спроведе од октобра 2017. до маја 2018. године.

## 2.11. Научни допринос

Обзиром на могућности раног детектовања патолошког стања применом магнетно – резонантне волуметрије, у широком спектру диференцијално дијагностичких стања, ово истраживање ће, с једне стране, допринети стицању сазнања о односу волумена можданих структура и нивоа моторичког и когнитивног функционисања особа са ПБ, а с друге стране, ова сазнања ће утицати на благовременије указивање на потребу увођења одговарајућих стимулативно рехабилитационих програма, што би допринело бољем квалитету живота код особа са ПБ.

## *Литература*


1. Недовић, Г., Одовић, Г.,& Рапаић, Д. (2010). Развој социјалних вештина код особа са сметњама у развоју. Београд: Друштво дефектолога Србије.
2. Muslimovic´ , D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B., & de Haan, R.J. (2008). Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. Neurology, 70, 2241–2247.
3. Su-Yun Lee, Sung Kwan Kim, Sang-Myung Cheon, Jung-Wook Seo, Min Ah Kim and Jae Woo Kim. Activities of daily living questionnaire from patients' perspectives in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Lee et al. BMC Neurology (2016) 16:73 DOI 10.1186/s12883-016-0600-9
4. Недовић, Г., & Рапаић, Д. Одовић, Г., Потић, С., Милићевић, М.(2012). Социјална партиципација особа са инвалидитетом. Београд: Друштво дефектолога Србије.
5. Li, F., Harmer, P., McAuley, E., Fisher, K.J., Duncan, T.E., Duncan, S.C. (2001). Tai Chi, self-efficacy, and physical function in the elderly. *Prevention Science*, 2(4), 229–239.
6. Hindle, J.V. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and Ageing,* 39(2), 156–161.
7. DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2(1), 15–21.
8. Abrahamson, K., Clark, D., Perkins, A., Arling, G. (2012). Does cognitive impairment influence quality of life among nursing home residents? *The Gerontologist*, 52(5), 632–640.
9. Diener, E., Emmons, R.A., Larsen, R.J., Griffin, S. (1985). The satisfaction with life scale. *Journal of Personality Assessment*, 49(1), 71–75.
10. Трајков М., Утицај систематског програмираног вежбања на моторичке и когнитивне способности и квалитет живота особа у старијем животном добу. Докторска дисертација, Универзитет у Београду, 2016.
11. Fahey, T., Maitre, B.,Whelan, C., Anderson, R., Domanski, H., Ostrowska, A., Olagnero, M., Saraceno, C. (2004). *Quality of life in Europe: first European quality of life survey.* Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities
12. Pernambuco, C.S., Rodrigues, B.M., Bezerra, J.C.P., Carrielo, A., de Oliveira Fernandes, A.D., de Souza Vale, R.G., Dantas, E.H.M. (2012). Quality of life, elderly and physical activity. *Health,* 4(2), 88–93.
13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55: 181–4. [PMC free article][PubMed]
14. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(2):223–36. discussion 222.
15. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368–76
16. Cools R, Lewis SJ, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology, 32. 2007: 180–9. [PubMed: 16841074]
17. Traistaru, R., Kamal, D., Matei, D., Rogoveanu, O.,Trasca, D. Kinetic Program and Functional Status in Patients with Parkinson's Disease. *Current Health Sciences Journal Vol. 42, No. 1, 2016 January-March* DOI: 10.12865/CHSJ.42.01.08
18. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
19. Martinez-Martin, P. (1998). An introduction to the concept of ''quality of life in Parkinson's disease''. Journal of Neurology, 245, S2–S6.
20. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. Mov Disord. 1987;2(2):73-91.
21. K Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. CMAJ 2003; 168(3); 293-303.

22. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord. 2001;16(3):448–458. doi: 10.1002/mds.1090. [PubMed] [Cross Ref]
23. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, i sar. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 1996; 334:71-76.
24. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. J Med Assoc Thai. 2011 Jun;94(6):749-55.
25. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol. 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58.
26. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Mar;55(3):181-4.
27. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988– 1993, Am J Epidemiol, 1995, 142:820-827.
28. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men, Neurology 1996, 46:1044–1050.
29. Hofman A, Collette HJ, Bartelds AI, Incidence and risk factors of Parkinson's disease in the Netherlands, Neuroepidemiology, 1989, 8:296– 299.
30. Pothakos K, Kurz MJ, Lau YS. Restorative effect of endurance exercise on behavioral deficits in the chronic mouse model of Parkinson's disease with severe neurodegeneration. BMC Neurosci. 2009;10:6.[PMC free article] [PubMed]
31. Picelli A, Camin M, Tinazzi M, et al. Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. Neurol Sci. 2010;31:423–430.[PubMed]
32. Elgh E, Domellöf M, Linder J, et al. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study.Eur J Neurol. 2009;16:1278–1284. [PubMed]
33. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15:226–231. [PMC free article] [PubMed]
34. lanković V, Ilanković N. Restaurativna kineziterapija. Medicinski fakultet-Želnid, Beograd, 2001.
35. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006 Apr 11;66(7):968-75.
36. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol. 2009 May;8(5):464-74.
37. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. Neurology. 2013 Jan 15;80(3):276-81.
38. Shulman LM, Graber-Baldini AL, Anderson KE, et al. The evolution of disability in Parkinson disease. *Mon Disord.* 2008:24:790-796
39. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurolog)'.* 2005; 65:1436-1441.
40. JankovicJ, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1611-1615.
41. Poewe W, Mahlknecht P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009:15(suppl 4):S28 -S32.
42. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012;25: 208–214. doi:10.1177/0891988712464823 [PubMed]
43. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol. 2004;61: 1906–1911. [PubMed]
44. Velseboer DC, Broeders M, Post B, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, et al. CARPA Study Group.Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD. Neurology. 2013;80: 627–633. doi: 10.1212/WNL.0b013e318281cc99 [PubMed]

45. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. Neurology. 2008;70: 1017–1022. doi:10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24 [PubMed]
46. De Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. Parkinsonism Relat Disord. 2009;20: 613–616. [PubMed]
47. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G; Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. Neurology. 2009;72: 1121–1126. doi: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb [PubMed]
48. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology. 2005;65: 1239–1245. [PubMed]
49. Stefanova E, Kostić V. Mild Cognitive Impairment. In: Lisak R, Truong D, Carroll W, Bhidayasiri R, editors. International Neurology: A Clinical Approach. Oxford: WileyBlackwell 2009. p. 123-5.
50. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord. 2012;27: 349–356. doi: 10.1002/mds.24893 [PMC free article] [PubMed]
51. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. J Neurol Sci. 2010;289: 18–22. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.034 [PubMed]
52. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001 Dec;58(12):1985-92.
53. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. Neurology. 2009 Mar 31;72(13):1121-6.
54. Reid WG, Hely MA, Morris JG, Broe GA, Adena M, Sullivan DJ, et al. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. J Clin Neurosci. 1996 Oct;3(4):327-33.
55. Portin R, Rinne UK. Predictive factors for cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. Adv Neurol. 1987;45:413-6.
56. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol. 1997 Jan;244(1):2-8.
57. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. J Neuropsychol. 2013;7(2):193–224. Crossref, Medline
58. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet,39(2). 2007:168–77. [PubMed: 17220890]
59. Ocić G. Klinička neuropsihologija. Beograd: Zavod za udţbenike i nastavna sredstva; 1998.
60. Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentals of human neuropsychology. 6th ed. New York, NY: Worth Publishers; 2009.
61. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron. 1998 Mar;20(3):445-68.
62. Ješić, A. Uticaj kliničkih i neuropsiholoških parametara na karakteristike hoda obolelih od parkinsonove bolesti. Doktorska disertacija.Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, 2014. UDK 616.858-009.18
63. Gudović R, Babović S, Srdić Galić B, Krstonišić B. Građa centralnog nervnog sistema. u Gudović R ed Anatomija centralnog nervnog sistema. Medicinski fakultet Novi Sad, 2017: 46-115.
64. Guyton AC, Hall JE ed Medicinska fiziologija, 11. izdanje: Prevod grupa prevodilaca. Redaktori prevoda: Starčević V, Maširević-Draškoć G, Đurić D. Izdavač: Savremena administracija Beograd, 2008: 673-739.
65. Marinković S, Ilić A, Milisavljević M, Kostić V. Funkcionalna i toporafska neuroanatomija. Izdavač: Savremena administracija Beograd, 1988.
66. Giorgio A1, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. J MagnReson Imaging. 2013 Jan;37(1):1-14.
67. Nesteruk M, Nesteruk T, Styczyńska M, Barczak A, Mandecka M, Walecki J, Barcikowska-Kotowicz M. Predicting the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease based on the volumetric measurements of the selected brain structures in magnetic resonance imaging.NeurolNeurochir Pol. 2015;49(6):349-53.
68. Teipel SJ, Grothe M, Lista S, Toschi N, Garaci FG, Hampel H. Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. Med Clin North Am. 2013 May;97(3):399-424
69. Matsuda H. Voxel-based Morphometry of Brain MRI in Normal Aging and Alzheimer's disease. Aging Dis. 2013 Feb;4(1):29-37

70. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F, et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume. Neurobiol Aging. 2012 Mar; 33(3): 617.e1–9.doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013.
71. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C et al,. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Science of United States of North America,108; 2011: 3017-3022.
72. Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, Kasai K, Masutani Y, Kato N, Ohtomo K. Aging in CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. Neurobiology of aging, 29. 2008: 102-116.
73. Allen JS, Bruss J, Brown CK, Damasio H. Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and parcellation of the temporal region. Neurobiology of aging 26, 2005: 1245-1260.
74. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, et al. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. Neurobiol Aging 2004; 25:377–396.
75. Rusinek H, De Santi S, Frid D, et al. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. Radiology 2003; 229:691–696.
76. Rodrigue KM, Raz N. Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. J Neurosci 2004; 24: 956–963.
77. Long X, Liao W, Jiang C, Liang D, Qiu B, Zhang L. Healthy Aging: An Automatic Analysis of Global and Regional Morphological Alterations of Human Brain. Acad Radiol 2012; 19:785–793.
78. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. European Journal of Radiology. 2011. doi:10.1016/j.ejrad.2011.10.011.
79. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. Arch Neurol 2003;60(7):989–94.
80. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1996 Mar;55(3):259-72.
81. Chaudhuri K. R., Prieto-Jurcynska C., Naidu Y., et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire.*Movement Disorders*. 2010;25(6):704–709. doi: 10.1002/mds.22868. [PubMed] [Cross Ref]
82. Adler C. H., Thorpy M. J. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology*. 2005;64(12) 3:S12–S20. doi: 10.1212/WNL.64.12_suppl_3.S12. [PubMed] [Cross Ref]
83. Aarsland D., Kvaløy J. T., Andersen K., et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of Neurology*. 2007;254(1):38–45. doi: 10.1007/s00415-006-0234-8. [PubMed] [Cross Ref]
84. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P., Lolk A., Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*. 2003;60(3):387–392. doi: 10.1001/archneur.60.3.387. [PubMed] [Cross Ref]
85. Buter T. C., van Den Hout A., Matthews F. E., Larsen J. P., Brayne C., Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*. 2008;70(13):1017–1022. doi: 10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24. [PubMed] [Cross Ref]
86. Scaravilli T., Gasparoli E., Rinaldi F., Polesello G., Bracco F. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2003;24(3):209–210. doi: 10.1007/s10072-003-0134-y. [PubMed] [Cross Ref]
87. Caap-Ahlgren, M., & Dehlin, O. (2001). Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. Archives of Gerontology and Geriatrics, 32, 23–33.
88. Martinez-Martin, P., Schapira, A.H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G., Tsuboi, Y. (2007). Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. Movement Disorders, 22, 1623–1629.
89. GPDS Steering Committee (2002). Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. Movement Disorders, 17, 60–67.
90. Karlsen, K.H., Larsen, J.P., Tandberg, E., & Mæland, J.G. (1999). Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 66, 431–435.
91. Antonini A, Barone P, Marconi R, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease

and their contribution to motor disability and quality of life. J Neurol. 2012;259(12):2621–2631. doi: 10.1007/s00415-012-6557-8. [PubMed] [Cross Ref]

92. Taylor A. E., Saint-Cyr J. A., Lang A. E. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a 'frontal lobe syndrome'. *Brain and Cognition*. 1990;13(2):211–232. doi: 10.1016/0278-2626(90)90051-O.[PubMed] [Cross Ref]
93. Owen A. M., James M., Leigh P. N., et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992;115(6):1727–1751. doi: 10.1093/brain/115.6.1727. [PubMed] [Cross Ref]
94. Stavitsky K., Neargarder S., Bogdanova Y., McNamara P., Cronin-Golomb A. The impact of sleep quality on cognitive functioning in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*.2012;18(1):108–117. doi: 10.1017/S1355617711001482. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
95. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. Neurology. 2009 Mar 31;72(13):1121-6.
96. Martin WR, Wieler M, Gee M, Camicioli R. Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. Mov Disord. 2009 Oct 15;24(13):1949-54.
97. Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. Neuropsychology. 2000 Apr;14(2):233-46.
98. Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S. Memory deficits in Parkinson's disease. J Clin Exp Neuropsychol. 2006 Jul;28(5):738-54.
99. Higginson CI, King DS, Levine D, Wheelock VL, Khamphay NO, Sigvardt KA. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. Brain Cogn. 2003 Aug;52(3):343-52.
100. Houeto J- L, Mallet L, Mesnage V, Tezenas du Montcel S, Béhar C, Gargiulo M, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. Arch Neurol. 2006;63: 1090–5. doi:10.1001/archneur.63.8.1090 [PubMed]
101. Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? Neurology. 2006;66: 1811–6. doi:10.1212/01.wnl.0000234880.51322.16 [PubMed]
102. Agid Y, Schüpbach M, Gargiulo M, Mallet L, Houeto JL, Behar C, et al. Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? J Neural Transm Suppl. 2006; 409–14. [PubMed]
103. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72: 701–7. doi:10.1136/jnnp.72.6.701 [PMC free article] [PubMed]
104. Anderson EA. Preoperative preparation for cardiac surgery facilitates recovery, reduces psychological distress, and reduces the incidence of acute postoperative hypertension. J Consult Clin Psychol. 1987;55: 513–20.[PubMed]
105. Craven JL, Bright J, Dear CL. Psychiatric, psychosocial, and rehabilitative aspects of lung transplantation. Clin Chest Med. 1990;11: 247–57. [PubMed]
106. Perry D. Psychological and social preparation for bone marrow transplantation. Soc Work Health Care. 2000;30: 71–92. doi: 10.1300/J010v30n04_05 [PubMed]
107. Carey M, Schofield P, Jefford M, Krishnasamy M, Aranda S. The development of audio-visual materials to prepare patients for medical procedures: an oncology application. Eur J Cancer Care (Engl). 2007;16: 417–23.[PubMed]
108. Beaulac J, Sandre D. Impact of a CBT psychotherapy group on post-operative bariatric patients.Springerplus. Springer International Publishing; 2015;4: 764 doi: 10.1186/s40064-015-1558-6 [PMC free article][PubMed]
109. Steele AC, Mullins LL, Mullins AJ, Muriel AC. Psychosocial Interventions and Therapeutic Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatr Blood Cancer. 2015;62 Suppl 5: S585–618. [PubMed]
110. Ohlsson-Nevo E, Karlsson J, Nilsson U. Effects of a psycho-educational programme on health-related quality of life in patients treated for colorectal and anal cancer: A feasibility trial. Eur J Oncol Nurs. Elsevier Ltd; 2016;21: 181–8. doi: 10.1016/j.ejon.2015.10.002 [PubMed]

111. Lyons, K.E., Pahwa, R., & Troester, A.E. (1997). A comparison of Parkinson's disease symptoms and selfreported functioning and well being. Parkinsonism and Related Disorders, 4, 207–209.
112. Muslimovic´ , D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B., & de Haan, R.J. (2008). Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. Neurology, 70, 2241–2247.
113. Andreadou, E., Anagnostouli, M., Vasdeki, V., Kararizou, E., Rentzos, M., Kontaxis, T. and Evdokimidis, I. The impact of comorbidity and other clinical and sociodemographic factors on health-related quality of life in Greek patients with Parkinson's disease. Aging & Mental Health Vol. 15, No. 7, September 2011, 913–921.
114. Falvo MJ, Schilling BK, Earhart GM, Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations, Movement Disorders, 2008, 23(1):1–11.
115. Keus SHJ, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR, Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges, Movement Disorders, 2009, 24(1):1–14.
116. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, et al. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. Eur J Neurosci. 2011;33:1264–1274.[PMC free article] [PubMed]
117. Pruessner JC, Baldwin MW, Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Lord C, Meaney M, Lupien S. Selfesteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. Neuroimage, 28. 2005:815–26. [PubMed: 16023372]
118. B. Pakkenberg, D. Pelvig, L. Marner, M.J. Bundgaard, H.J.Gundersen, J.R. Nyengaard, L. Regeur. Aging and the human neocortex .ExpGerontol, 2003 JanFeb;38(1-2):95–9.
119. Рапаћ, Д., & Недовић, Г. (2011). Церебрална парализа – праксичке и когнитивне функције. Друго измењено, допуњено издање. Београд: Универзитет у Београду Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију, ЦИДД.
120. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967 May;17(5):427-42.