

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vladana V. Marković

**KLINIČKO-MORFOLOŠKI KORELATI POREMEĆAJA  
KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Vladana V. Marković

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CORRELATES OF  
IMPULSE CONTROL DISORDERS IN PARKINSON'S  
DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

## INFORMACIJE O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Akademik prof. dr Vladimir Kostić, Medicinski fakultet, Univerzitet 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 Duško Kozić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane:

*Marku i Ivanu*

*Beskrajnu zahvalnost dugujem Akademiku Vladimiru Kostiću, mom mentoru. Profesionalno odrastanje u njegovoj blizini, sada tačno deset godina unazad, bila je velika čast i privilegija. Direktno učiti od njega i raditi pod njegovim nadzorom bilo je od nemerljive vrednosti. Hvala na svim saznanjima o tajnama neurologije i o svetu naučnih istraživanja koje ste štedro delili, hvala što ste me srdačno primili u tim koji ste okupili oko sebe, u kom sam stekla ne samo stručna znanja i ljubav prema nauci već i prijateljstva za ceo život.*

*Zahvaljujem se Ass. dr Igoru Petroviću, mom drugom, neformalnom mentoru, koji je uz mene prošao ceo put izrade ove disertacije, od idejnog koncepta, pa sve do finalnih korekcija. Hvala na bezrezervnoj a nenametljivoj stručnoj i prijateljskoj pomoći na koju sam uvek mogla da se oslonim.*

*Prof. dr Marini Svetel se zahvaljujem na podršci koju mi je pružila pri prvim, a potom i svim ostalim, koracima u svetu neurologije,*

*Prof. Elki Stefanovoj se zahvaljujem na iskrenim savetima i smernicama na mom putu kroz neurologiju i izradu ove teze.*

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

*Veliku zahvalnost dugujem mojim prijateljima koji su sa mnom “rasli” na IV kliničkom odeljenju: Ass. dr Tanji Stojković, Ass. dr Aleksandri Tomić, dr Milici Ječmenici Lukić, dr Nikoli Kresojeviću i dr Ivi Stanković (hronološki) i našoj iskusnijoj prijateljici Prof. dr Nataši Dragašević. Ni pod kojim okolnostima ne bih mogla ni zamisliti bolje kolege od njih.*

*Zahvaljujem se svim učesnicima u ovom istraživanju.*

*Zahvalna sam mojim roditeljima i bratu na spremnosti da mi pomognu u svakom trenutku, na strpljenju i razumevanju. Najzad, zahvaljujem se mom suprugu Marku na podršci na putu koji često nije bio lak i na kom je nesebično podelio sa mnom njegov teret i neizbežna razočarenja kao i zadovoljstvo postignutim uspesima. Zahvalna sam našem sinu Ivanu na nepresušnoj inspiraciji i novom smislu i vrednosti koje je uneo u naš život.*

## SAŽETAK

**Uvod:** Poremećaj kontrole impulsa (PKI) zahvata i do jedne četvrtine svih obolelih od Parkinsonove bolesti (PB) i prouzrokuje značajne teškoće u psihološkom, socijalnom i finansijskom smislu za pacijente. Patofiziologija poremećaja je i dalje nedovoljno razjašnjena. Punding je deo spektra poremećaja kontrole impulse, ali ima određene karakteristike koje ga izdvajaju iz ove grupe, a koje se posebno odnose na repetitivnu prirodu poremećaja uprkos izostanku nagrade, što čini interesantnim istraživanja sistema nagrade kod ovih bolesnika.

**Ciljevi:** Ispitati kliničke, psihijatrijske i kognitivne karakteristike obolelih od PB sa PKI; ispitati postojanje strukturnih i funkcionalnih izmena mozga primenom multimodalnog magnetno-rezonantnog (MR) snimanja mozga kod obolelih od PB koji su razvili PKI (PB-PKI+) u poređenju sa onima koji nisu (PB-PKI-) i sa zdravim kontrolama; ispitati strukturne i funkcionalne izmene mozga kod pacijenata sa pundingom (PB-Pun+) u poređenju sa PB-PKI- i sa zdravim kontrolama, sa posebnim osvrtom na funkciju habenula i amigdala kao modulatora sistema nagrade.

**Materijal i metode:** Uključili smo 320 pacijenata sa PB koji su detaljno klinički obrađeni i ispitani na prisustvo bilo kog PKI. Potom smo 85 od ovih pacijenata u drugi deo studije (35 PB-PKI+) i 50 zdravih kontrola koji su svi uradili magnetno rezonantno (MR) snimanje mozga i pri tome su dobijeni trodimenzionalni T1 snimci, difuzioni tenzor (DT) snimci, i funkcionalna MR u mirovanju. Procenili smo debljinu korteksa pomoću morfometrije zasnovane na površini, supkortikalne volumene, DT MR merenja pomoću pristupa zasnovanog na regionima od interesa i traktografije i ispitati funkcionalnu MR u mirovanju koristeći slobodan pristup. Dalje istraživanje je uključilo 52 pacijenta (22 PB-Pun+ i 30 PB-PKI-) i 30 zdravih kontrola kod kojih je ispitana funkcionalna konektivnost u mirovanju habenule i amigdale bilateralno koristeći pristup zasnovan na "semenu". Kod ovih pacijenata smo procenili i volumene habenule i amigdale i mere kortikalne debljine. Najzad, kod 49 od ovih pacijenata (21 PB-Pun+) i 28 zdravih kontrola smo odredili DT mere koristeći traktografiju.

**Rezultati:** Jedan ili više PKI dijagnostikovano kod 22,5% naših ispitanika. Najčešći PKI među njima je bio punding koji je razvilo 11,6% osoba, Pacijenti koji su imali PKI su bili češće muškog pola, imali su raniji početak bolesti, duže trajanje bolesti i duže su bili na antiparkinsonskoj terapiji, koja je bila i u višim dnevnim dozama. Takođe, ovi pacijenti su imali više simptoma depresije i

anksioznosti, kao i povišenu impulsivnost mereno odgovarajućim kliničkim skalama. Kao nezavisni faktori povezani sa pojavom PKI u PB izdvojili su se muški pol, raniji početak bolesti i viši skor na Bekovoj skali depresije.

U poređenju sa kontrolama, obe grupe pacijenata su pokazale obrazac strukturnih izmena u bazalnim ganglijama, sensorimotornim i asocijativnim sistemima. PB-PKI+ su u poređenju sa PB-PKI- pokazali istanjenje korteksa levog precentralnog girusa i gornjeg frontalnog girusa kao i oštećenje traktova bele mase u motornim i ekstramotornim zonama. U poređenju sa kontrolama svi pacijenti su imali povećanu funkcionalnu konektivnost unutar vizuelne mreže. Dodatno, PB-PKI- su imali povišenu funkcionalnu konektivnost bilateralnih precentralnih girusa u okviru sensorimotorne mreže u poređenju sa kontrolama i PB-PKI+. Težina i dužina trajanja PKI, motornih i psihijatrijskih simptoma je modulirala funkcionalnu konektivnost između sensorimotorne, vizuelne i kognitivne mreže.

Dalje, PB-Pun+ pacijenti su u poređenju sa zdravim kontrolama i PB-PKI- pacijentima pokazali višu funkcionalnu konektivnost habenula i amigdala sa dorzalnim talamusom i strijatumom bilateralno, a nižu sa frontalnim i parijetalnim korteksom. Nije bilo razlike u volumenima habenula i amigdala među grupama. PB-Pun+ su pokazali kortikalno istanjenje frontalnog i precentralnog girusa levo i desnog srednjeg temporalnog girusa i istmusa cinguluma u poređenju sa zdravim kontrolama, dok su istanjenje pars orbitalis donjeg frontalnog girusa imali u poređenju kako sa zdravim kontrolama tako i sa PB-PKI-. Najzad, DT merenja genu corpus callosuma su bila najkorisnija u razlikovanju PB-Pun+ od PB-PKI- pacijenata.

**Zaključci:** Ovi podaci sugeriraju da PKI u PB nastaje kao rezultat diskonekcije između sensorimotornih, asocijativnih i kognitivnih mreža sa rastućim motornim deficitom, psihijatrijskim simptomima i dužinom trajanja PKI. Izmene konektivnosti među ključnim čvorovima sistema nagrade (habenule, amigdale, frontalni korteks) su značajan doprinoseći faktor za razvoj pundinga u PB.

**Ključne reči:** parkinsonizam, bihevioralni poremećaj, impulsivno-kompulsivni poremećaj, punding, habenula, amigdala, multimodalno magnetno-rezonantno snimanje mozga.

## ABSTRACT

**Introduction:** Impulse control disorders (ICDs) affect up to one quarter of patients with Parkinson's disease (PD), causing severe psychological, social, and financial distress. Pathophysiological background of the disorder is still elusive. Punding is part of impulse-control disorder spectrum, but has some distinguishing features, in particular related to its repetitive nature despite lack of reward that bring in focus investigations of alterations of the reward system in this disorder.

**Aims:** To investigate clinical, psychiatric and cognitive characteristics of patients with ICDs in PD; to investigate structural and functional alterations of the brain, by means of multimodal brain magnetic resonance imaging (MRI); to investigate in particular structural and functional alterations of the brain in patients with punding, with particular interest in function of habenula and amygdala as modulators of the reward system.

**Methods:** We included 320 patients with PD that were investigated for the presence of the any of the ICDs. We included 85 of these patients in the second part of the study (35 with ICDs) and 50 healthy volunteers, that underwent three-dimensional T1-weighted, diffusion tensor (DT), and resting state functional MRI (RS fMRI). We assessed cortical thickness with surface-based morphometry, subcortical volumes, DT MRI metrics using region of interest and tractography approaches, and RS fMRI using a model free approach. We further assessed 52 patients (22 with punding) and 30 healthy controls in whom RS fMRI of the habenula and amygdala bilaterally was assessed using a seed-based approach. Habenula and amygdala volumes and cortical thickness measures were obtained. Finally, we obtained DT metrics by using tractography approach in 49 of these patients (21 with punding) and 28 healthy controls.

**Results:** We diagnosed one or more ICDs in 22,5% of PD patients, most often punding in 11,6% of them. PD-ICD patients were more often males, with an earlier disease onset, longer disease and treatment duration, and higher levodopa daily dosage. Additionally, PD-ICD patients had more depressive and anxiety symptoms and increased impulsivity. Independent factors associated with ICD occurrence were male gender, earlier disease onset and higher score on Beck's depression inventory.



Compared with controls, both PD groups showed a pattern of brain structural alterations in the basal ganglia, sensorimotor and associative systems. Compared with PD no-ICD, PD-ICD cases showed left precentral and superior frontal cortical thinning, and motor and extramotor white matter tract damage. Compared with controls, all patients had an increased functional connectivity within the visual network. Additionally, PD no-ICD showed increased functional connectivity of bilateral precentral and postcentral gyri within the sensorimotor network compared with controls and PD-ICD. Severity and duration of ICD, motor and psychiatric symptoms modulated the functional connectivity between sensorimotor, visual and cognitive networks. Relative to PD no-ICD, PD-ICD patients were characterized by a more severe involvement of frontal, meso-limbic and motor circuits.

Furthermore, compared to both healthy controls and PD no-ICD, PD-punding patients showed higher functional connectivity of habenula and amygdala with dorsal thalamus and striatum bilaterally, and lower connectivity between bilateral habenula and frontal and parietal cortices. Habenula and amygdala volumes were not different among groups. PD-punding patients showed a cortical thinning of the left superior frontal and precentral gyri and right middle temporal gyrus and isthmus cingulate compared to healthy controls, and of the right inferior frontal gyrus compared to both controls and PD-no ICD patients. Finally, we showed that DT metrics of genu corpus callosum are most useful in differentiating PD-punding from PD-no ICB cases.

**Conclusions:** These data suggest ICD in PD as the result of a disconnection between sensorimotor, associative, and cognitive networks with increasing motor impairment, psychiatric symptoms, and ICD duration. A breakdown of the connectivity among the crucial nodes of the reward circuit (i.e., habenula, amygdala, basal ganglia, frontal cortex) is important contributory factor to punning in PD.

**Key words:** parkinsonism, behavioral disorder, impulsive-compulsive behavior, punning, habenula, amygdala, multimodal brain magnetic resonance imaging.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
a. ISTORIJAT .....	2
b. EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOZA PARKINSONOVE BOLESTI.....	4
c. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PARKINSONOVE BOLESTI .....	6
1) Motorni simptomi.....	6
2) Nemotorni simptomi.....	7
d. PATOHISTOLOŠKA OSNOVA PARKINSONOVE BOLESTI .....	14
e. TERAPIJA PARKINSONOVE BOLESTI.....	16
1) Terapija rane Parkinsonove bolesti .....	16
2) Komplikacije medikamentozne terapije i lečenje uznapredovale faze Parkinsonove bolesti	18
f. POREMAĆAJ KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI.....	21
1) Definicija i epidemiologija.....	21
2) Faktori rizika za poremećaj kontrole impulsa .....	22
3) Patološko kockanje.....	24
4) Patološka hiperseksualnost.....	26
5) Kompulsivno kupovanje.....	27
6) Kompulsivno jedenje.....	28
7) Punding.....	28
8) Dopamin-disregulacioni sindrom.....	30
9) Redi oblici impulsivno-kompulsivnih ponašanja .....	31
10) Terapija poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti.....	31
g. PATOFIZIOLOŠKA OSNOVA POREMEĆAJA KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI .....	34
h. PRIMENA NEUROSLIKOVNIH METODA U PARKINSONOVOJ BOLESTI .....	37
1) Kompjuterizovana tomografija i konvencionalna magnetna rezonanca mozga .....	37
2) Strukturne studije supstancije nigre.....	37
3) Morfometrijske studije atrofije mozga .....	37
4) Difuziona tenzor MR oštećenja bele mase mozga.....	39
5) Funkcionalne MR tehnike .....	40
2. CILJEVI .....	42
3. MATERIJAL I METODE.....	43

a.	PACIJENTI I KLINIČKA ISPITIVANJA.....	43
b.	AKVIZICIJA MR SNIMAKA.....	48
c.	ANALIZA MR SNIMAKA .....	49
d.	STATISTIČKA ANALIZA.....	54
4.	REZULTATI.....	57
a.	UČESTALOST I KLINIČKE KARAKTERISTIKE POREMEĆAJA KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI.....	57
b.	STRUKTURNE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE POREMEĆAJA KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI.....	66
c.	STRUKTURNE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE PUNDINGA U PARKINSONOVOJ BOLESTI .....	80
	1) Morfometrija sive mase i ispitivanje uloge habenula i amigdale u pundingu u Parkinsonovoj bolesti .....	80
	2) Mikrostrukturno oštećenje traktova bele mase kod pacijenata sa pudingom u Parkinsonovoj bolesti .....	96
5.	DISKUSIJA.....	102
6.	ZAKLJUČCI .....	124
7.	LITERATURA.....	127

## 1. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je neurodegenerativno oboljenje koje klasično karakteriše trijada kliničkih znakova – bradikinezija, rigor i tremor, uz posturalnu nestabilnost u kasnijim fazama.<sup>1</sup> Ipak, već od najranijih opisa jasno je da klinička slika daleko prevazilazi prisustvo kardinalnih motornih simptoma i da obuhvata brojne, kako motorne, tako i nemotorne fenomene. Među nemotornim fenomenima posebno mesto zauzimaju psihijatrijske i bihevioralne manifestacije. Za moguće prisustvo pojedinih zna se decenijama unazad, dok druge, kao što je poremećaj kontrole impulsa (PKI), tek poslednjih godina dobijaju pažnju koju zaslužuju, kako u naučnim radovima, tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Obzirom da je dijagnoza PB za sada isključivo klinička i da nedostaju paraklinički nalazi koji bi je podržali, kako laboratorijski, elektrofiziološki, tako i neuroradiološki, nove metode multimodalnog neurosnimanja pružaju atraktivnu mogućnost za uspostavljanje pouzdanijih markera same bolesti, odnosno pojedinih njenih manifestacija. Veoma je interesantan i prozor ka patofiziološkim mehanizmima u osnovi velike heterogenosti prezentacije PB koji otvara primena ovih metoda.

## a. ISTORIJAT

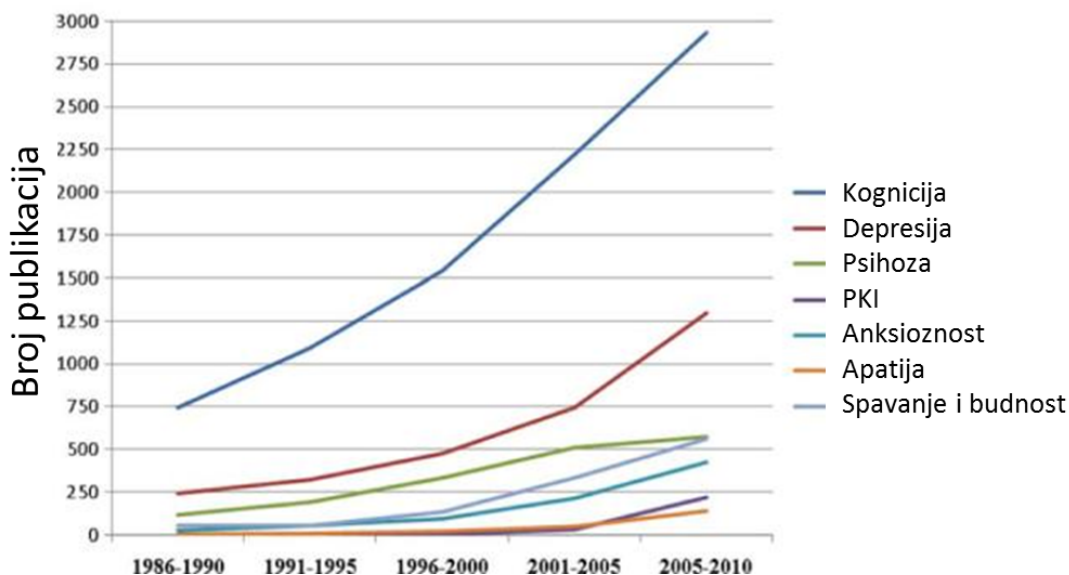
Pre tačno dva veka, 1817.g, James Parkinson, neurolog i geolog iz Londona, je u svom radu „*An Essay on the Shaking Palsy*”<sup>2</sup> opisao do tada nepoznat klinički entitet kod 6 bolesnika, okarakterisan tremorom u miru, osiromašenom motorikom, izmenjenim držanjem i hodom, a primetio je i da bolest ima postepen početak i dugo trajanje, kao i da su motorni simptomi i tremor u miru asimetrični. Prepoznao je i dizatriju, disfagiju i opstipaciju kao deo spektra manifestacija bolesti. Bolest je u narednim decenijama označavana kao Paralysis agitans, da bi rodonačelnik moderne neurologije, Jean-Martin Charcot, 1888.g. predložio eponim „maladie de Parkinson“. Charcot je doprineo definisanju bolesti prepoznajući rigor i istakao da treba razlikovati „smanjenu mišićnu snagu“, koju je Parkinson inicijalno opisivao od karakteristične sporosti pokreta kod bolesnika<sup>3</sup>.

Početakom XX veka učinjeni su prvi koraci ka upoznavanju patološke osnove bolesti. Podstaknut nalazima Brissauda da ishemija supstancije nigre (SN) može biti uzrok parkinsonizma, Konstantin Tretiakoff je demonstrirao gubitak pigmentovanih neurona SN na patohistološkom pregledu mozga ovih bolesnika<sup>4</sup>.

Moderna era u istoriji PB počinje definisanjem dopamina kao neurotransmitera. U seriji eksperimenata publikovanih 1957.g. pokazan je značaj dopamina u kontroli motorike i ponašanja za koje je Carlsson pola veka kasnije dobio Nobelovu nagradu.<sup>5</sup> Hornykiewicz je 1960.g demonstrirao sniženje koncentracije dopamina u kaudatusu i putamenu obolelih od PB,<sup>6</sup> a godinu dana kasnije je sa Birkmayerom prvi put primenio levodopu u lečenju ovih bolesnika. Već iste godine su pokazali dramatično dejstvo parenteralnog preparata levodope na poboljšanje akinezije uprkos izraženim perifernim neželjenim dejstvima.<sup>7</sup> U narednoj dekadi su razvijeni oralni preparati, a posle otkrića Cotziasa i saradnika 1967.g. da se visoke doze primenjene ovim putem mogu tolerisati ako se postepeno uvode.<sup>8</sup>

Iako je Parkinson prepoznao i opisao melanholiju kod svojih pacijenata, tek sredinom dvadesetog veka javilo se interesovanje za psihijatrijske manifestacije u PB,<sup>9</sup> uključujući depresiju<sup>10,11</sup> i demenciju<sup>12</sup> koje su inicijalno privlačile najviše pažnje. Bihejvioralne izmene kod pacijenata lečenih antiparkinsonim lekovima prvo su primećene kod pacijenata sa

postencefalitičnim parkinsonizmom,<sup>13</sup> a nešto kasnije i kod obolelih od idiopatske PB.<sup>14</sup> Ipak, 1986, u prvoj godini izdavanja sada već kultnog časopisa *Movement Disorder*, ni jedan od četiri broja nije imao teme o psihijatrijskim ili kognitivnim poremećajima u PB; te se može reći da je u to vreme još uvek PB smatrana za dominantno motorno oboljenje.<sup>15</sup>



**Slika 1-1** Broj objavljenih publikacija u vremenu sa pojedinim nemotornim fenomenima PB kao temom<sup>15</sup>

Najmlađa po dužini interesovanja koje izazivaju su istraživanja na polju poremećaja kontrole impulsa kod ovih bolesnika, a koja su postala aktuelna tek u prethodnoj dekadi (Slika 1-1). Prvi prikazi slučajeva patološkog kockanja kod obolelih od PB tokom terapije dopaminergičkim lekovima datiraju iz 2000.g.<sup>16,17</sup> Od tada, interesovanje za ovu heterogenu grupu poremećaja je u stalnom porastu, pod uticajem saznanja o mogućnosti nastanka razornih posledica po ličnost i sveukupno funkcionisanje bolesnika.

## **b. EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOZA PARKINSONOVE BOLESTI**

Parkinsonova bolest je drugo najčešće neurodegenerativno oboljenje sa ukupnim životnim rizikom od oboljevanja od 1,5% <sup>18</sup> i sa porastom učestalosti u starijem životnom dobu tako da oko 1-2% osoba starijih od 65 godina boluje od PB. <sup>19</sup> Procenjuje se da u SAD trenutno živi 300,000 ovakvih osoba i da će ovaj broj do 2030.g. narasti na 530,000 što ima značajne implikacije za troškove medicinske nege. <sup>20</sup>

Procenjena prevalencija bolesti varira od 18 do 418 na 100.000 stanovnika u različitim delovima sveta i u zavisnosti od primenjene metodologije. <sup>21</sup> Kada se obavi prilagođavanje godinama starosti i uzmu u obzir samo studije koje su slične metodologije variranje prevalencije se redukuje i procenjuje na 102 do 190 na 100.000 stanovnika, barem kada su zapadnoevropske zemlje u pitanju. <sup>22</sup> Incidencija oboljevanja raste sa godinama starosti. U Ročesterskoj, longitudinalnoj, epidemiološkoj studiji incidencija idiopatske PB raste od 1,3 na 100.000 među osobama starim između 30 i 49 godina do maksimalnih 93.1 na 100.000 u osmoj deceniji, da bi u ponovo opala u devetoj deceniji na 79,1 na 100.000. <sup>23</sup> Srednje vreme oboljevanja je 60 godina. Prosečno vreme trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze do smrti iznosi 15 godina, <sup>24</sup> a do uvođenja levodope u terapiju PB mortalitet ovih pacijenata je bio značajno veći nego u opštoj populaciji, dok novije studije nalaze da je indeks smrtnosti u grupi sa definitivnom dijagnozom PB bio svega 1,35. <sup>25</sup> Uzrok smrti često nije lako utvrditi i nedovoljno se prijavljuje, a najčešće dokumentovan uzrok je pneumonija. <sup>26</sup>

Definitivna dijagnoza PB je patohistološka, i postavlja se na osnovu prisustva intraneuronalnih eozinofilnih inkluzija označenih kao Lewyjeva tela u neuronima pars compacta SN. U većini slučajeva se dijagnoza na nivou verovatne može postaviti na osnovu kliničkog nalaza i tada nisu potrebna dopunska ispitivanja.

Već gotovo tri decenije su u širokoj upotrebi, kako u kliničkom tako i u istraživačkom radu, kriterijumi za postavljanje dijagnoze koji su predložili Gibb i Lees na osnovu histopatoloških istraživanja u Britanskoj banci mozgov (Tabela 1-1). <sup>27</sup> Hughes i saradnici su pokazali da čak kod 24% bolesnika za života dijagnostikovanih kao PB od strane neurologa koji se nisu striktno držali navedenih kriterijuma, dijagnoza nije potvrđena patohistološki<sup>28</sup>. Isti autori su u narednom periodu

sproveli analizu tačnosti dijagnoze postavljene prema ovim kriterijumima kod 73 bolesnika, gde je post mortem potvrda izostala kod samo jednog.<sup>29</sup>

**Tabela 1-1** Klinički kriterijumi za dijagnozu PB<sup>27</sup>

Korak 1: Dijagnoza parkinsonog sindroma
<p>Bradikinezija</p> <p>Barem jedno od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rigor</li> <li>2. Tremor u miru frekvence 4-6Hz</li> <li>3. Posturalna nestabilnost (koja nije izazvana primarnom vestibularnom, cerebelarnom, proprioceptivnom disfunkcijom ili oštećenjem vida)</li> </ol>
Korak 2: Ekskluzioni kriterijumi za Parkinsonovu bolest
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ponavljani moždani udari sa stepenastom progresijom parkinsonih simptoma</li> <li>2. Ponavljane povrede glave</li> <li>3. Encefalitis u anamnezi</li> <li>4. Okulogirne krize</li> <li>5. Upotreba neuroleptika pri pojavi simptoma</li> <li>6. Više od jednog zahvaćenog rođaka</li> <li>7. Dugotrajna remisija</li> <li>8. Strogo unilateralni znaci nakon 3 godine trajanja</li> <li>9. Supranuklearna paraliza pogleda</li> <li>10. Cerebelarni znaci</li> <li>11. Rana ozbiljna autonomna disfunkcija</li> <li>12. Rana ozbiljna demencija sa poremećajem pamćenja, jezika i prakcije</li> <li>13. Pozitivan znak Babinskog</li> <li>14. Prisustvo cerebralnog tumora ili komunikantnog hidrocefalusa na KT</li> <li>15. Negativan odgovor na visoke doze levodope (ako je isključena malapsorpcija)</li> <li>16. Izloženost MPTP</li> </ol>
Korak 3: Podržavajući prospektivni pozitivni kriterijumi (potrebna tri ili više za definitivnu dijagnozu Parkinsonove bolesti)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unilateralni početak</li> <li>2. Prisutan tremor u miru</li> <li>3. Progresivni poremećaj</li> <li>4. Perzistentna asimetrija sa većom zahvaćenošću strane na kojoj je bolest počela</li> <li>5. Odličan odgovor (70–100%) na levodopu</li> <li>6. Ozbiljna levodopom izazvana horea</li> <li>7. Pozitivan odgovor na levodopu tokom 5 godina i duže</li> <li>8. Klinički tok bolesti od 10 godina i duže</li> <li>9. Hiposmija</li> <li>10. Vizuelne halucinacije</li> </ol>



## c. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PARKINSONOVE BOLESTI

### 1) Motorni simptomi

Na osnovu dosadašnjih kriterijuma, dijagnoza PB nije moguća pre pojave prvih motornih znakova, mada je u tom momentu izgubljeno već 60-80% strijatnih dopaminergičkih nervnih završetaka i oko 40-50% neurona pars compacta SN.<sup>1</sup>

**Bradikinezija** podrazumeva postojanje sporosti i siromaštva spontanih pokreta i progresivnog smanjenja brzine i amplitude pokreta pri izvođenju sekvencijalnog motornog zadatka. Osim toga može se i opservirati kod pacijenta kao hipomimija, retko treptanje, mikrografija, gubitak normalnih asociраниh pokreta, kao što su sinkinetski pokreti mahanja rukama u hodu ili gestikulacija tokom razgovora.<sup>1</sup>

Za PB je karakterističan **tremor u miru** frekvence 4-6Hz, a podrazumeva da se javlja na relaksiranom ekstremitetu koji je oslonjen na podlogu (čime se eliminiše efekat gravitacije). Tremor u PB počinje po pravilu asimetrično, na rukama deset puta češće nego na nogama, gotovo je uvek distalno, odakle i potiču klasični opisi „brojanje novčića“ ili „pravljena pilula“. Osim ekstremiteta, može zahvatiti i usne, bradu, vilicu, a može se javiti i u kombinaciji sa posturalnim ili kinetičkim.<sup>1</sup> Prisustvo ovakvog tremora predstavlja najsnažniji prediktor idiopatske PB posle asimetričnog početka bolesti i povoljnog odgovora na levodopu.<sup>27</sup>

**Rigor** je kontinuirani i uniformni porast mišićnog tonusa tokom pasivnog pokreta koji se oseća ujednačeno tokom celog obima pokreta u vidu fenomena olovne cevi ili u vidu fenomena zupčastog točka.<sup>1</sup> Za razliku od povišenog tonusa kod spasticiteta, zahvata i fleksore i ekstenzore i ne menja se u zavisnosti od brzine pokreta.

**Posturalna nestabilnost** usled gubitka posturalnih refleksa se javlja tek u odmaklijoj fazi bolesti. Rana i izražena posturalna nestabilnost upućuje na atipični parkinsonizam. Posturalna nestabilnost je važan uzrok padova, a procenjeno je da je vreme od početka bolesti do prvog pada prosečno oko 9 godina kod obolelih od PB.<sup>30</sup> Međutim, čak i pacijenti sa početnom PB imaju narušene posturalne mehanizme, što se ne uočava pri uobičajenom kliničkom pregledu, ali se može

registrovati kroz odgovor na iznenadne pokrete platforme na kojoj pacijent stoji, pri čemu je reakcija bolesnika slabija nego kod zdravih kontrola.<sup>31</sup>

Pored kardinalnih simptoma čije je postojanje neophodno za postavljanje dijagnoze PB, oboleli se tokom bolesti neizostavno susreću i sa dodatnim simptomima koji mogu značajno uticati na njihov kvalitet života.

**Poremećaji hoda** u PB uključuje smanjenu brzinu hoda, skraćeni korak i dužu fazu oslonca na obe noge.<sup>32</sup> Osim toga, niz nedavnih studija ukazuje na poremećenu ritmičnost hoda, što je izraženo povećanom varijabilnošću parametara hoda, a najčešće pokazano za varijabilnost dužine trajanja jednog ciklusa hoda.<sup>33</sup> Varijabilnost dužine trajanja ciklusa hoda je ujedno i važan prediktor padova.<sup>34</sup> **Motorni blokovi** u hodu predstavljaju iznenadne i prolazne epizode nemogućnosti da se inicira ili nastavi hodanje koje obično traju kraće od 10s a u literaturi se označavaju kao zamrzavanje (eng. „freezing“). Često su provocirane okretanjem, prolaskom kroz uske prostore, približavanjem cilju ili stresnom situacijom sa vremenskim ograničenjem.<sup>1</sup> Faktori rizika su duže trajanje bolesti, izostanak tremora na početku bolesti, poremećaj ravnoteže i govora, pogoršanje bradikinezije, ali ne i rigora.<sup>35</sup> **Padovi** se javljaju kod 38 do 68% obolelih od PB godišnje. Bolesnici koji padaju imaju veću prevalencu lošeg balansa, diskinezija, motornih blokova, mišićnih slabosti, ortostatske hipotenzije i frontalne disfunkcije u poređenju sa onim bolesnicima koji ne padaju.<sup>36,37</sup> Kod obolelih koji su preživeli 20 godina praćenja bar jedan pad doživelo je njih 87%, pri čemu je 35% kao posledicu zadobilo frakturu.<sup>38</sup>

## 2) Nemotorni simptomi

Neurodegenerativni proces ne zahvata izolovano nigrostrijatni dopaminergički sistem već znatno šire regione centralnog nervnog sistema, uključujući nc. dorsalis n. vagi, locus coeruleus, rafe jedra moždanog stabla, hipotalamus, olfaktorne regione i veliki deo korteksa. Prema Braakovoj hipotezi mnoge strukture moždanog stabla bivaju zahvaćene i pre SN što daje osnovu teoriji o postojanju premotorne faze bolesti kao i osnovu za razumevanje pojave nemotornih simptoma već u ranoj fazi bolesti. Nemotorni fenomeni mogu postati ujedno i najvažnije tegobe bolesnika i veliki terapijski izazov, posebno u odmaklim fazama bolesti. Predstavljaju važnu determinantu kvaliteta života, progresije onesposobljenosti i smeštaja u dom. U Sidnejskoj studiji pokazano je da, 20 godina nakon postavljanja dijagnoze PB, demenciju ima 83% bolesnika, vizuelne halucinacije

74%, ekscresivnu dnevnu pospanost 70%, simptomatsku posturalnu hipotenziju 48%, a urinarnu inkontinenciju 71% bolesnika.<sup>38</sup>

### *Depresija i anksioznost*

Depresivni simptomi se javljaju kod 40-65% bolesnika. Major depresija prema DSM-IV kriterijumima je retka i javlja se u manje od 10% bolesnika. Obzirom da se simptomi PB i depresije donekle preklapaju često ostaje neprepoznata i neležena. Nedavno je objavljen sistematski pregled literature koji nalazi da se major depresija javlja kod 17% pacijenata, minor depresija kod 22% i distimija kod 13%. Klinički značajni depresivni simptomi, nezavisno od dijagnoze po DSM-IV kriterijumima, su u ovoj studiji postojali kod 35% bolesnika.<sup>39</sup>

Etiološki, razmatra se uloga dopaminergičkog, serotonergičkog i noradrenergičkog sistema u razvoju depresije. Postoji dokazi da je dopaminergička denervacija mezokortikolimbickog sistema i smanjena aktivnost dopaminskih transportera u ventralnom strijatumu povezana sa depresijom i smanjenom motivacijom<sup>40</sup>. Više je dokaza koji podržavaju koncept da se ne radi samo o reaktivnoj depresiji u odgovoru na progresivnu, onesposobljavajuću bolest, već da depresija nastaje sekundarno zbog samog patofiziološkog susprata u osnovi bolesti. Nekoliko funkcionalnih neuroimidžing studija sugerise da bi depresija u Parkinsonovoj bolesti mogla zavisiti od oštećenja neuronalnih mreža koje čine kortikalni i limbički regioni a ne samo usled izmena pojedinačnih, ograničenih regiona mozga.<sup>41</sup> Objavljeno je i da postoji selektivni hipometabolizam glukoze u donjem orbitofrontalnom korteksu kod depresivnih pacijenata obolelih od PB u poređenju sa nedepresivnim pacijentima kao i zdravim kontrolama.<sup>42</sup> Druga studija kod pacijenata sa PB i depresijom pokazuje hipoperfuziju medijalnog frontalnog korteksa i prednjeg cingulatnog korteksa.<sup>43</sup> Pored ovoga, ukazano je i na značaj oštećenja integriteta monoaminergičkih projekcija limbičkog sistema, uključujući i prednji cingulatni korteks, amigdalu i ventralni strijatum.<sup>44</sup> Studija naše grupe ukazuje da u poređenju sa nedepresivnim obolelim od PB, pacijenti koji su depresivni imaju teže oštećenje bele mase desnog frontalnog lobusa, uključujući prednji cingulum i donji orbitofrontalni region. Takođe, težina depresije je značajno korelirala sa težinom gubitka bele mase u desnom donjem orbitofrontalnom regionu.<sup>45</sup>

Procene prevalencije anksioznih poremećaja među pacijentima sa PB variraju od 3,6 do 40%. Najčešći je panični poremećaj koji se javlja kod 13-30% obolelih. Generalizovani anksiozni

poremećaj ima do 11% obolelih.<sup>46, 47</sup> Prisustvo socijalne fobije je procenjeno na 15% u jednoj manjoj studiji.<sup>48</sup> Viši stepen anksioznosti postoji kod bolesnika sa motornim fluktuacijama i diskinezijama.<sup>49</sup> Pozitivna korelacija je pokazana između postojanja paničnog poremećaja i sekundarnih paničnih napada i učestalosti motornih blokova.<sup>50</sup> Epizode anksioznosti se javljaju u sklopu nemotornih fenomena u „off“ periodu kada mogu ostati nedijagnostikovane obzirom da ne ispunjavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze nijednog od specifičnih anksioznih poremećaja. Anksioznost i depresija često koegzistiraju i mogu prethoditi motornim ispoljavanjima PB.

### *Apatija*

Apatija predstavlja bihevioralni sindrom koji podrazumeva nedostatak motivacije koji rezultuje smanjenim ponašanjem koje je vođeno određenim ciljevima i smanjenim interesovanjima i emocijama i čini je kompleksna grupa bihevioralnih, afektivnih i kognitivnih karakteristika.<sup>51</sup> Uočljivo je da su interesovanja ili emocije redukovani, što se ne može objasniti smanjenim kvantitetom svesti, kognitivnim oštećenjem ili emotivnim distresom.<sup>52</sup> Mogu se izdvojiti četiri subdomena: smanjenje emotivne rezonance (sindrom deficijencije nagrade), depresija, sniženje kognitivnih interesovanja (egzekutivna disfunkcija) i odsustvo spontane aktivacije mentalnih procesa (deficit autoaktivacije).<sup>53</sup>

Učestalost apatije u PB varira od 15 do 70%, zavisno od težine osnovne bolesti u ispitanoj grupi i načina na koji je postavljena dijagnoza.<sup>54</sup> Pokazano je da je češća kod muškaraca i kod starijih pacijenata, povezana je i sa težom motornom onesposobljenošću,<sup>55</sup> kao i većim oštećenjem u egzekutivnom domenu i povišenim rizikom za progresiju u demenciju.<sup>56</sup> Apatija se opisuje u kontekstu makroskopskih lezija prefrontalnog korteksa, nukleusa kaudatusa, globusa palidisa internusa i medio-dorzalnih talamičkih jedara, a osim Parkinsonove može pratiti i druge neurodegenerativne bolesti.<sup>51</sup>

U PB, pokazano je da postoji disfunkcija dopaminergičke transmisije u mezokortikolimbickom putu. Na primer, antagonist D2 i D3 receptora (11C)raklopidr pokazuje povišeno vezivanje u orbitofrontalnom korteksu, cingulumu, dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, amigdalama i strijatumu kod pacijenata sa apatijom ukazujući na reaktivno povišenu ekspresiju D2 i D3 receptora ili redukciju endogenog sinaptičkog dopamina ili oboje.<sup>57</sup> Takođe, pokazana je i povezanost povišenog stepena apatije sa sniženim preoperativnim metabolizom

glukoze u desnom ventralnom strijatumu kod obolelih od PB lečenih dubokom moždanom stimulacijom subtalamičkog jedra.<sup>58</sup>

Studije koje su koristile MR multimodalni pristup dale su nekonzistente rezultate do sada. Jedna multimodalna studija integriteta sive mase nije našla postojanje razlika između apatičnih bolesnika sa PB i zdravih kontrola.<sup>59</sup> Drugi radovi opisuju atrofiju sive mase u bilateralnim frontalnim regionima, insuli, temporalnom polu, parijetalnom korteksu i levom nukleusu akumbensu kod pacijenata sa PB i apatijom u poređenju sa onima bez apatije.<sup>60, 61, 62</sup> Takođe, u ovim studijama pokazana je i pozitivna korelacija težine oštećenja sive mase i simptoma apatije. Jedna studija je ispitivala prisustvo i zastupljenost hiperintenziteta bele mase (T2w i FLAIR) i nije našla razliku između obolelih od PB sa i bez apatije i zdravih kontrola.<sup>59</sup> Ipak, u drugoj studiji je kod zdravih žena pokazano da je supklinička apatija povezana sa mikrostrukturnim izmenama u regionima koje povezuju talamus sa frontalnim i okcipitalnim korteksom.<sup>63</sup>

Studija funkcionalne MR u stanju mirovanja nalazi smanjenu konektivnost između limbičkih regiona, strijatuma i frontalnog lobusa levo kod apatičnih pacijenata sa PB u poređenju sa neapatičnim i zdravim kontrolama. Takođe, ove su promene bile obrnuto proporcionalne težini apatije.<sup>59</sup> Druga studija koja je koristila isti MR pristup nalazi povišen stepen apatije povezan sa pojačanim BOLD fluktuacijama u desnom orbitofrontalnom lobusu i redukovanu aktivnost u lateralnom genikulatnom regionu i parijetalno.<sup>64</sup>

Predložen je interesantan koncept<sup>51</sup> prema kom se svakom predloženom podtipu apatije može pripisati oštećenje pojedinih krugova prefrontalnog korteksa i bazalnih ganglija:

1. Emocionalno-afektivna apatija se odnosi na nemogućnost dekodiranja afektivnog konteksta koji vodi tekuće i nastupajuće načine ponašanja usled izmena orbito-medijalnog prefrontalnog korteksa i ventralnog strijatuma.

2. Kognitivna apatija nastaje usled oštećenja kognitivnih funkcija potrebnih za planiranje akcija zbog oštećenja dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, prednjeg cingulatnog korteksa, posteriornog parijetalnog korteksa i „kognitivnih teritorija bazalnih ganglija“ (dorzalni nukleus kaudatus, globus palidus internus i medijalno-dorzalna talamička jedra).

3. Autoaktivaciona apatija nastaje usled teškoća sa samoaktiviranjem misli ili motornih programa neophodnih da se određeni čin izvede, a nastaje u kontekstu diskonekcije medijalnog prefrontalnog korteksa, dorzalnog i ventralnog prednjeg cingulatnog korteksa i suplementarne motorne aree.

Smatra se i da apatija pripada bihejvioralnom spektrumu poremećaja koji obuhvataju niz stanja počev od hipodopaminergičkog u kome su prisutni apatija, anksioznost i depresija do hiperdopaminergičkog u kom se javljaju poremećaj kontrole impulsa i druga impulsivno-kompulsivna ponašanja.<sup>52</sup>

### ***Psihoza i halucinacije***

Psihotični simptomi se javljaju kod oko jedne trećine bolesnika koji su na antiparkinsonoj terapiji.<sup>65</sup> Faktori rizika za njihov razvoj su kognitivno oštećenje i demencija, starija životna dob, težina bolesti, depresija i poremećaji spavanja. Etiologija je multifaktorijalna, razmatra se uloga ventralnog dopaminergičkog puta, demencije i holinergičkog kao i serotoninergičkog puta.<sup>66</sup> Praktično svi antiparkinsoni lekovi mogu da pokrenu pojavu ili pogoršaju težinu simptoma, ali ne postoji dozna zavisnost, sudeći prema neuspelim pokušajima da se kod bolesnika koji i inače imaju hronične halucinacije one izazovu infuzijama levodope.<sup>67</sup> Prisustvo halucinacija je najsnažniji prediktor hospitalizacije i smeštaja u dom.<sup>68</sup> Primarne halucinacije kod bolesnika koji nisu na dopaminergičkoj terapiji se izuzetno javljaju i upućuju na moguću alternativnu dijagnozu demencije Lewyjevih tela.

Klinički spektar psihoze u PB varira od benignih vizuelnih halucinacija uz očuvan uvid realnosti do floridnih paranoidnih halucinatornih psihoza sa sumanutim idejama. Vizuelne halucinacije dominiraju, a auditivne, obično vezane sa vizuelnim, ima oko 10% bolesnika.<sup>69</sup> Cenestetičke i taktilne halucinacije se izuzetno opisuju. Iako postoji veći broj epidemioloških studija, podaci se dosta razlikuju, obzirom da je korišćena različita metodologija i da nema uniformne definicije i klasifikacije, a studije kod hospitalizovanih bolesnika nalaze veću učestalost psihotičnih simptoma nego kod ambulatnih. U prospektivnoj, longitudinalnoj studiji na 60 bolesnika Goetz i saradnici su našli da je pojava ovih simptoma zavisna od dužine trajanja bolesti te da se učestalost halucinacija udvostručila za 48 meseci praćenja.<sup>70</sup>

### ***Blagi kognitivni poremećaj i demencija***

Parkinsonovu bolest može pratiti čitav spektar kognitivnih oštećenja koja po težini variraju od blagog kognitivnog poremećaja (BKP) u izolovanom domenu (pamćenje, pažnja, vizuospacijalni domen, egzekutivne i jezičke funkcije) do klinički manifestne demencije.<sup>71</sup> BKP se javlja kod oko 25% obolelih od PB bez demencije i pozitivno je povezan sa starijim životnim dobom, dužim trajanjem bolesti i težinom bolesti.<sup>72</sup> Demenciju razvija i do 80% obolelih od PB<sup>38</sup> u dugotrajnim studijama praćenja, a pokazano je i da je BKP predictor pojave demencije. Već u najranijoj fazi bolesti BKP ima 24% bolesnika.<sup>73</sup>

Nedavno su revidirani kriterijumu za postavljanje dijagnoze blagog kognitivnog poremećaja u PB. Neophodna je dijagnoza idiopatske PB prema pomenutim kriterijumima, evidentiran postepeni kognitivni pad (opserviran od strane pacijenta, osobe koja brine o pacijentu ili od strane samog ispitivača), evidentiran pad na preporučenim neuropsihološkim testovima, a neophodno je i da deficit nije tolikog stepena da remeti aktivnosti svakodnevnog života.<sup>71</sup> Za razliku od BKP; za dijagnozu demencije je neophodno da se evidentira postojanje deficit u aktivnostima svakodnevnog života. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze BKP u PB predstavljeni su na dva nivoa:<sup>71</sup>

- Nivo I (skraćena procena): oštećenje na skali globalnih kognitivnih sposobnosti validiranoj u PB ili oštećenja na bar dva testa kada je korišćena ograničena baterija testova (što podrazumeva bateriju koja uključuje manje od dva testa po domenu ili ne uključuje svih pet kognitivnih domena)
- Nivo II (detaljna procena): samo neuropsihološko testiranje uključuje dva testa za svaki kognitivni domen (pažnja i radna memorija, egzekutivna funkcija, jezik, pamćenje i vizuospacijalni domen), pri čemu oštećenje postoji na bar dva testa (u istom ili dva kognitivna domena). Oštećenje se može demonstrirati na više načina: dokazivanjem da se uspeh na testovima nalazi ispod jedne ili dve standardne devijacije od prilagođene norme, ili postoji značajan pad na više kognitivnih testova ili postoji značajan pad u odnosu na procenjeni premorbidni nivo. Primena kriterijuma na ovom nivou omogućava i klasifikaciju BKP na onaj koji je prisutan u jednom domenu ili pak u multiplim domenima.

### *Drugi nemotorni simptomi*

Oko 40-50% bolesnika sa PB prijavljuje bol koji se ne može pripisati drugim uzrocima kao što su reumatski, neuropatski, radikulopatski i slično. Bolesnici opisuju svoje simptome kao utrnulost, žarenje, mravinjanje, hladnoću, toplotu, bolove. Većina studija procenjuje da je bol obično proksimalni i češći na onom ekstremitetu koji je prvi i najteže zahvaćen.<sup>74</sup> Senzorni simptomi i bol su kod pacijenata sa motornim fluktuacijama bili u 75-95% slučajeva vezani za “off” stanje.<sup>75</sup> Postoje dokazi da je bol u PB rezultat izmenjenog procesovanja nociceptivnih draži sugerišući ulogu primarno centralnog bola u genezi bolnih senzacija.<sup>76</sup>

Oslabljena detekcija i diskriminacija mirisa je rani znak PB koji zahvata i do 90% bolesnika.<sup>77</sup> Patofiziološka osnova leži najverovatnije u ranoj zahvaćenosti olfaktivnih bulbosa u toku bolesti.<sup>78</sup> Hiposmija je posebno interesantna kao pumatsrethodeći simptom PB, i kao moguće važno sredstvo u detekciji bolesnika u premotornoj fazi bolesti.

Autonomna disfunkcija je gotovo univerzalna u PB i obuhvata ortostatsku hipotenziju, urinarnu i seksualnu disfunkciju i opstipaciju.<sup>79</sup> Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije 135 bolesnika čija je dijagnoza patološki potvrđana nađeno je da je ortostatska hipotenzija za života bila prisutna kod 30% bolesnika, urinarna disfunkcija kod 32% a opstipacija kod 36%.<sup>80</sup> U studiji preseka na 420 bolesnika, koristeći upitnik koji su pacijenti sami popunjavali, nađeno je da je 90% bolesnika imalo učestalo mokrenje, nokturiju 87%, urgenciju mikcije 67%, a erektilnu disfunkciju njih 55%. Autonomna disfunkcija je bila povezana sa većom motornom onesposobljenošću, depresijom, kognitivnim padom, psihijatrijskim komplikacijama i poremećajem spavanja.<sup>81</sup>

Poremećaji spavanja se često javljaju u PB, kod gotovo dve trećine obolelih,<sup>82</sup> a po drugim studijama čak i do 88%. Uključuju otežano uspavlivanje i rano jutarnje buđenje, poremećaj sna tokom noći, poremećaj ponašanja u REM fazi, sindrom nemirnih nogu i periodične pokrete nogu u spavanju. Doprinosеći faktori noćnim poremećajima spavanja su bolna off distonija, otežano okretanje u krevetu, noćna konfuzija i halucinacije. Dnevni poremećaji obuhvataju prekomernu dnevnu pospanost i atake spavanja. Etiologija je multifaktorijalna, počev od samog neurodegenerativnog procesa, preko neželjenih efekata dopaminergičkih lekova do interakcije sa drugim nemotornim simptomima, kao što je nokturija ili depresija.<sup>83</sup>

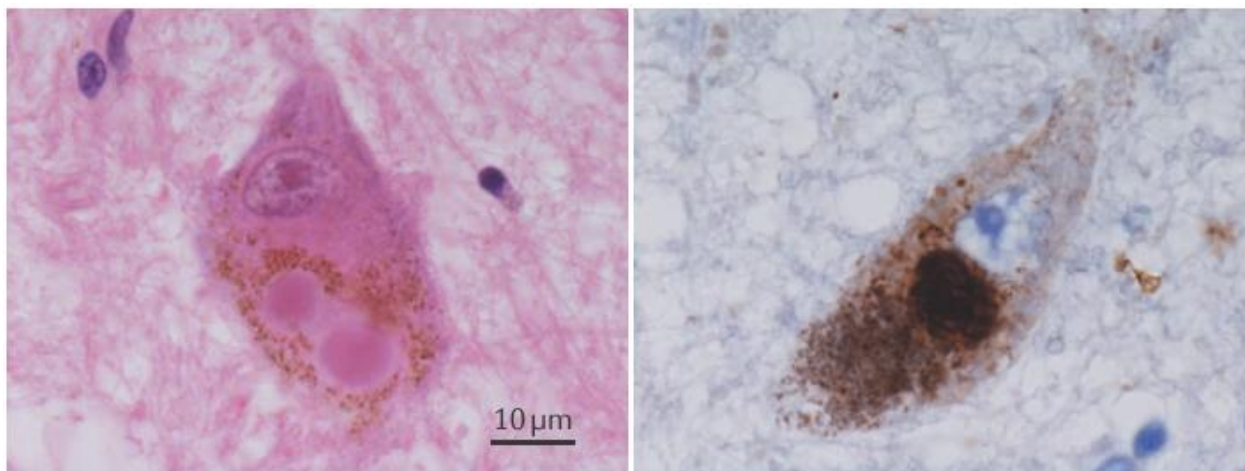


#### d. PATOHISTOLOŠKA OSNOVA PARKINSONOVE BOLESTI

Idiopatska PB se karakteriše neuropatološki kontinuiranim formiranjem alfa-sinuklein imunoreaktivnih inkluzija koje se razvijaju samo u malom broju podložnih tipova neurona u okviru centralnog, perifernog i enteričkog nervnog sistema. Inkluzije se javljaju u vidu sferičnih Lewy tela u somi nervnih ćelija, kao izduženi, vretenasti ili končasti Lewy neuriti u aksonima i dendritima, kao bleđa tela i ponekad kao granularni agregati. Jednim imenom se u literaturi često označavaju se kao “Lewy patologija”, i verovatno je da imaju centralnu ulogu u patogenezi bolesti.<sup>84</sup> (Slika 1-2)

Alfa-sinuklein je predominantno neuronalni protein koji se javlja u većini tipova nervnih ćelija, produkuje se u njihovoj somi i potom redistribuira u aksone da bi se finalno našao u presinaptičkim terminalima gde moguće doprinosi neurotransmisiji i sinaptičkoj homeostazi.<sup>85</sup>

Lewy patologija nije ograničena samo na dopaminergičke neurone supstancije nigre, već zahvata i glutamatergičke, noradrenergičke, serotonergičke, histaminergičke i holinergičke projekcione neurone. Zahvaćeni su samo projekcioni neuroni sa disproportionalno dugačkim, tankim i slabo mijelinizovanim ili nemijelinizovanim aksonima, dok su interneuroni i projekcioni neuroni sa kratkim ili mijelinizovanim aksonima otporni na razvoj Lewy patologije.<sup>86</sup>



**Slika 1-2** Lewy tela prikazana hematoksilin-eozin bojenjem (levo) i imunohistohemijsko bojenje alfa-sinukleina (desno)<sup>83</sup>

U mozgu, patološki proces napreduje kaudorostralno, inicijalno zahvatajući olfaktorni bulbus i preganglionska parasimpatička vlakna n. dorsalis n. vagi da bi u drugom stadijumu bili zahvaćeni i donja raphe jedra, magnocelularno jedro retikularne formacije i locus coeruleus. U trećem stadijumu dolazi do bifurkacije patološkog procesa, koji zahvata s jedne strane amigdalnu i to prvo centralni subnukleus, a s druge strane pedunkulopontino jedro i pars compacta supstancije nigre. U ovom stadijumu patološki proces se širi i na serotonergička gornja rafe jedra, histaminergička tuberomamilarna jedra i holinergičko Maynertovo jedro kao i intralaminarno jedro talamusa. U četvrtom stadijumu zahvaćen je po prvi put cerebralni korteks, i to inicijalno tranentorinalni korteks, Ammonov rog i hipokampalna formacija, da bi u petom i šestom stadijumu patološkim procesom bio prožet i neokorteks.<sup>87</sup>

Na ovaj način Braakova hipoteza elegantno objašnjava postojanje prodromalne faze PB, kao i prisustvo brojnih nemotornih fenomena već u ranoj motornoj fazi bolesti. Takođe, dalje se podržava koncept da se u PB ne radi o izolovanom dopaminergičkom deficitu usled selektivne degeneracije neurona pars compacta supstancije nigre, već da je radije reč o multisistemske bolesti.<sup>87</sup> Pošto je potvrđeno intercelularno prenošenje alfasinkuleinske patologije kod pacijenata kod kojih je PB lečena fetalnim transplantatom i gde su nakon više od deset godina od transplantacije ćelije grafta počele pokazivati izmenjenu strukturu proteina postulirano je da se zapravo radi o prenošenju bolesti na način sličan onom koji se opisuje kod priona. Ipak, još uvek mnoga pitanja ostaju bez odgovora. Na primer, kod mlađih pacijenata sa dugim trajanjem bolesti nije potvrđeno širenje bolesti po Braakovim principima kod 6% do čak 43% ispitanih, takođe, medularna jedra su bila pošteđena kod 7-8.3% klinički manifestnih PB pacijenata sa alfa-nukleinskim inkluzijama u međumozgu i korteksu. Do sada nije pokazano postojanje korelacije Braakovih stadijuma sa kliničkom težinom bolesti. Najzad, kod 30-55% starijih ispitanika sa raširenom alfa-nukleinskom kortikalnom patologijom nije bila zaživotno postavljena nijedna neuropsihijatrijska dijagnoza.<sup>88</sup>

## e. TERAPIJA PARKINSONOVE BOLESTI

Uprkos velikim naporima da se dođe do terapije koja bi imala neuroprotektivni ili modifikujući efekat na tok bolesti, ovaj cilj i dalje izmiče naučnicima. U studiji koja je ispitivala neuroprotektivna svojstva razažilina koristeći dizajn odloženog započinjanja primene leka, pokazano je da postoji mogući neuroprotektivni efekat doze od 1mg dnevno ali ne i one od 2mg dnevno, te je osnova terapije PB i dalje simptomatska.<sup>89</sup>

### 1) Terapija rane Parkinsonove bolesti

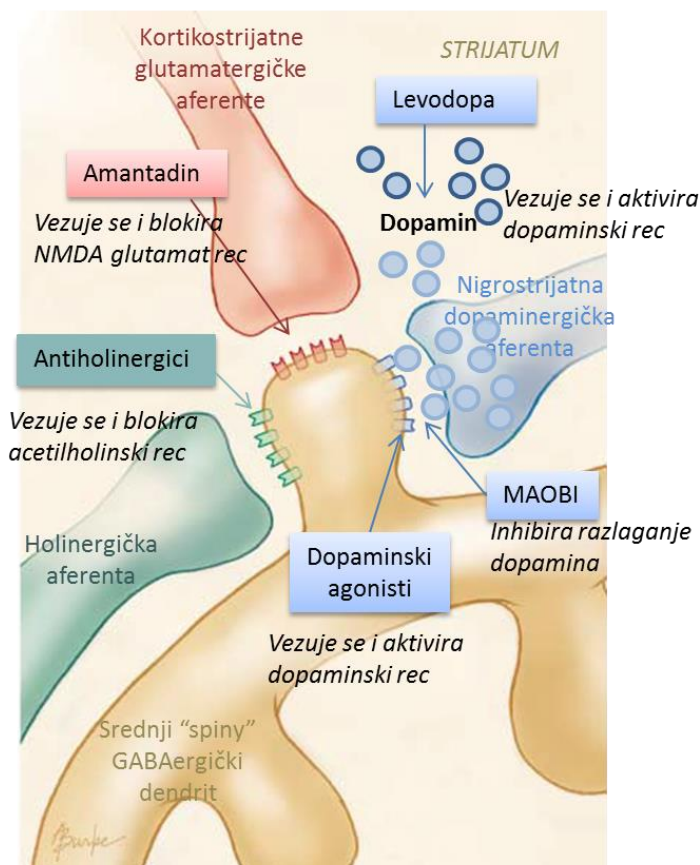
Do sada je registrovano 11 efektivnih lekova u lečenju rane PB sa nivoom preporuke A i 5 sa nivoom preporuke B (Tabela1-2).<sup>90</sup>

**Tabela 1-2** Registrovani preparati za terapiju rane PB i nivo preporuke

Terapeutska interencija	Simptomatska kontrola parkinsonizma	Prevenција motornih komplikacija
Levodopa	Efektivan (nivo A)	n/a
Levodopa CR	Efektivan (nivo A)	Neefektivna (nivo A)
Apomorfin	Ne koristi se	Ne koristi se
Bromokriptin	Efektivan (nivo B)	Efektivan (nivo B)
Kabergolin	Efektivan (nivo B)	Efektivan (nivo A)
Dihidroergokriptin	Efektivan (nivo A)	Nema preporuka
Lisurid	Efektivan (nivo B)	Efektivan (nivo C)
Pergolid	Efektivan (nivo A)	Efektivan (nivo B)
Piribedil	Efektivan (nivo C)	Nema preporuka
Pramipeksol	Efektivan (nivo A)	Efektivan (nivo A)
Pramipeksol CR	Efektivan (nivo A)	
Ropinirol	Efektivan (nivo A)	Efektivan (nivo A)
Ropinirol CR	Efektivan (nivo A)	
Rotigotine	Efektivan (nivo A)	Nema preporuka
Selegilin	Efektivan (nivo A)	Nefektivan (nivo A)
Rasagilin	Efektivan (nivo A)	Nema preporuka
Entacapon	Nema preporuka	Nefektivan (nivo A)
Tolcapon	Nema preporuka	Nema preporuka
Amantadin	Efektivan (nivo B)	Nema preporuka
Antiholinergici	Efektivan (nivo B)	Nema preporuka
Rehabilitacija	Nema preporuka	Nema preporuka
Hiruruško lečenje	Ne koristi se	Ne koristi se

Navedeni lekovi se svrstavaju u nekoliko osnovnih klasa u zavisnosti od načina dejstva, gde prvo mesto zauziamju preparati levodopa, zatim agonisti dopaminskih receptora a slede inhibitori katechol-O metil transferase (COMT inhibitori) i inhibitori monoamino-oksidade-B (MAO-B inhibitori). Na Slici 1-3 su prikazani mehanizmi i mesto dejstva osnovnih klasa lekova u lečenju PB i njihova relativna procenjena efikasnost u odnosu na levodopu.

Klasa lekova	Efikasnost
Levodopa/PDDI	
Levodopa-benzerazid	1
Levodopa-karbidopa	1
Dopaminski agonisti	
Pramipeksol	2
Ropinirol	2
MAOBI	
Seležililn	3
Razažililn	3
COMT	
Entakapon	3
NMDA inhibitor	
Amantadin	4
Antiholinergici	
Triheksfenidil	4
Benzatropin	4
Beta-blokatori - propranolol	5
Neuroleptici - klopazin	U



**Slika 1-3 Levi panel:** Klase osnovnih antiparkinsonskih lekova i procenjena efikasnost u uspostavljanju motorne kontrole (1-najefikasniji; 5-najniža efikasnost, U- neodređena efikasnost) **Desni panel:** Mehanizam i mesto dejstva klasa antiparkinsonskih lekova <sup>91</sup>

Decenijska rasprava u literaturi i stručnim krugovima o tome kada je najbolje započeti terapiju novodijagnostikovanih bolesnika, a koja je bila podstaknuta ranim opservacijama neželjenih motornih komplikacija primene levodopa kao i sumnjama da je lek neurotoksičan, te je

postojala struja koja je zagovarala odlaganje uvođenja terapije do momenta kada je funkcionalna onesposobljenost značajna, okončana je zaključkom da je imperativ započeti terapiju odmah po uspostavljanju dijagnoze.<sup>92</sup>

Odluka o tome kojim lekom započeti terapiju se donosi individualno za svakog pacijenta, na osnovu karakteristika, ali i očekivanja svakog pojedinačnog bolesnika. Isti nivo preporuke, A, imaju levodopa, MAO-B inhibitori (razažilin, seležilin) kao i dopaminski agonisti (pramipeksol, piribedil, ropinirole i rotigotin). Ređe se primenjuju kao prvi lek amantadin i antiholinergici koji imaju nivo preporuke B. Jasno je dokazano da formulacije levodopa sa kontrolisanim oslobađanjem i dodavanje entakapona ne odlažu pojavu motornih komplikacija te se ovi lekovi ne preporučuju kao inicijalna terapija PB. Najčešća klinička dilema je da li terapiju započeti levodopom ili ne, obzirom da se smatra da bi njeno kasnije uvođenje moglo odložiti pojavu motornih komplikacija. Imajući ovo u vidu, kod pacijenata koji su u riziku za njihov razvoj – pre svega kod onih sa ranim početkom bolesti se primena levodopa odlaže. Suprotno, kod bolesnika koji se razbole stariji, kod kojih postoji teška motorna onesposobljenost, kao i kod onih sa prisutnim kognitivnim oštećenjem lek izbora je levodopa.<sup>90</sup>

Ipak, u nedavnoj studiji je pokazano da se ova, inicijalna, korist od primene terapijskih strategija koje štede levodopa verovatno gubi nakon sedam godina lečenja, i da zapravo nema razlike među bolesnicima koji su lečenje započeli levodopom, dopaminskim agonistima ili MAO-B inhibitorima.<sup>93</sup>

## **2) Komplikacije medikamentozne terapije i lečenje uznapredovale faze Parkinsonove bolesti**

Prva motorna komplikacija koja se javlja već u prvim godinama od zapčinjanja terapije je nedovoljan “on”. U ovoj situaciji se primenjuje nekoliko pristupa u zavisnosti od dotadašnje terapije i karakteristika pojedinačnog bolesnika:

- Ukoliko pacijent do tog momenta nije bio na dopaminergičkoj terapiji, trenutak je da se uvede levodopa ili dopaminski agonisti u skladu sa prethodnim savetima

- Ukoliko je pacijent već na dopaminergičkoj terapiji može se povećati doza leka koji već uzima, alternativno se može dodati drugi dopaminski agonist, ukoliko pacijent nije još na levodopa ovo može biti moment kada se donosi odluka da se ona uvede, a ako je pacijent već na levodopa može se pokušati sa uvođenjem COMT inhibitora.
- Poseban problem predstavljaju pacijenti sa onesposobljavajućim tremorom kod kojih se može uvesti antiholinergik, klozapin, propranolol, ili, najzad, razmotriti duboka moždana stimulacija.<sup>90</sup>

Dugotrajno lečenje pacijenata koji boluju od PB prati pojava niza komplikacija, uzrokovanih kompleksnom međugrom primenjene terapije i napredujućih neurodegenerativnih procesa. Mada postoji velika heterogenost u vrsti komplikacija i vremenu njihove pojave kod različitih bolesnika, ipak se sa određenom verovatnoćom može predvideti njihova pojava što je prikazano u Tabeli 1-3.

**Tabela 1-3** Najčešće komplikacije PB, prosečno vreme nastupanja i učestalost<sup>91</sup>

Komplikacije PB	Vreme do početka od započinjanja lečenja	Učestalost
Motorne fluktuacije	3-5 godina	40 % (u prvih 4-6g) 70% (posle 9-15g)
Diskinezije	3-5 godina	35% (u prvih 4-6g) >85% (posle 9-15)
Freezing, posturalna nestabilnost, padovi	5-10	90% (posle 15g)
Demencija	Zavisí od godina starosti	80% (posle 20g)

Za razliku od navedenih, smatra se da se PKI javljaju nezavisno od dužine trajanja bolesti te se mogućnost njihove pojave mora imati na umu od samog uvođenja terapije.

### ***Motorne fluktuacije***

Motorne fluktuacije predstavljaju oscilovanje pacijenta između stanja u kom ima zadovoljavajuću motornu funkciju (“on”) i stanja kada lekovi ne ostvaruju zadovoljavajuće dejstvo i evidentni su simptomi i znaci parkinsonizma. Klinički prezentuju na više načina. Klasično se kao prvi simptom javlja noćna akinezija, potom “wearing-off” – predvidljivi prestanak dejstva doze pri

kraju doznog intervala, dok se u najtežim slučajevima mogu javiti haotične oscilacije između “on” i “off” stanja. Dobra anamneza pomaže da ih razlikujemo od odloženog “on”-a i izostanka “on”-a koji zapravo zavisi od gastrointestinalnih faktora.<sup>94</sup>

U ranoj fazi PB dejstvo pojedinačne doze je stabilno i dugotrajno uprkos krakom poluživotu u plazmi od 60-90 min. S vremenom se ovo vreme skraćuje i približava vremenu poluživota u plazmi što se i nalazi u osnovi pojave “wearing-off” simptoma.<sup>1</sup>

U terapijskom pristupu wearing-off simptomima, predlaže se sledeće: korigovanje doze i učestalosti davanja levodope i levodopa CR (samo u slučaju noćne akinezije); dodavanje dopaminskog agoniste, koji imaju sličan efekat a nekada može biti korisna zamena dopaminskog agoniste koji se trenutno koristi; a može se predložiti i dodavanje COMT ili MAO-B inhibitora koji smanjuju „off“ vreme za 1-1,5h/dnevno. Obzirom na drugačiji supstrat odloženog „on“-a predlaže se primena disperzibilnih preparata levodope, supkutana primena apomorfina, uzimanje leka našte i redistribucija unosa proteina.<sup>90</sup>

### *Diskinezije*

Levodopom-indukovane diskinezije predstavljaju nevoljne pokrete koji su tipično horeički, ali mogu da budu i distonični, a retko i da fenomenološki odgovaraju drugim hiperkinetskim poremećajima pokreta. Najčešće se javljaju kao „peak of dose“ – u periodu kada je nivo levodope u plazmi maksimalan kao i klinički odgovor. Međutim hiperkinetski poremećaj pokreta, najčešće u vidu distonije se javlja i kao „end-of-dose“ ili „off“ fenomen. Veliki problem zadaju bifazične diskinezije koje se javljaju u periodima kada se koncentracija levodope u plazmi brzo menja – na početku i na kraju dejstva pojedinačne doze odakle im i potiče naziv.<sup>94</sup>

U lečenju rane jutarnje i „off“ distonije predlaže se primena istih strategija koje se koriste za lečenje drugih simptoma „wearing-off-a“. Alternativno se mogu primeniti injekcije botulinskog toksina. U lečenju vršnih diskinezija savetuje se redukovati pojedinačne doze levodope odnosno redukovati ili prekinuti primenu COMT i MAOB inhibitora; a predlaže se da se u lečenju primeni amantadin ili dodati klozapin ili kvetiapin ako postoje pridruženi i simptomi i znaci psihoze. Manje ima preporuka kada su u pitanju bifazične diskinezije. Može se pokušati primena strategija za vršne diskinezije; primena većih i češćih ili, suprotno, ređih doza levodope.<sup>90</sup>

## **f. POREMAĆAJ KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

### **1) Definicija i epidemiologija**

Poremećaji kontrole impulsa (PKI) su grupa poremećaja okarakterisana “nemogućnošću da se odoli impulsu, nagonu ili iskušenju da se izvrši čin koji je štetan po tu osobu ili po druge ljude prema DSM-IV klasifikaciji.<sup>95</sup> DSM-V klasifikacija ističe da se simptomi manifestuju kroz ponašanja koja ugrožavaju prava drugih i/ili dovode osobu u značajan konflikt sa socijalnim normama.<sup>96</sup>

PKI u PB predstavlja heterogenu grupu poremećaja koji se po svojim karakteristikama, obrascu i učestalosti javljanja razlikuju od onog koji se viđa u opštoj populaciji a čine ih takva ponašanja koja se izvode repetitivno, preterano i kompulsivno i to u stepenu koji remeti važne sfere svakodnevnog života.<sup>97</sup> Tokom ovog bihejvioralnog poremećaja osoba ne uspeva da odoli unutrašnjim ili spoljašnjim stimulusima koji je vode da se ponaša nepromišljeno što rezultira u dramatičnim promenama u sferi socijalnog i profesionalnog funkcionisanja.<sup>98</sup> Pokazano je da su PKI povezani sa većom funkcionalnom onesposobljenošću,<sup>99</sup> smanjenim kvalitetom života<sup>100</sup> i povećanim teretom koji trpe oni koji se brinu o pacijentima.<sup>101</sup>

U PB se opisuju patološko kockanje, hiperseksulanost, patološko jedenje i patološko kupovanje. Patološko kockanje je prema najnovijoj, DSM-V, klasifikaciji svrstano u grupu označenu kao „za supstancu vezani i poremećaji zavisnosti“ što je verovatno bliže stvarnoj patogenetskoj osnovi poremećaja. Pored ovih, klasičnih, PKI koji se u literaturi označavaju i kao „major“ PKI, kao zaseban entitet se izdvaja grupa poremećaja koja se odlikuje stereotipnim i repetitivnim radnjama nazvanim punding.<sup>102</sup> Posebno se opisuje i dopamin disregulacioni sindrom (DDS) koji predstavlja stanje slično zavisnosti od supstanci a podrazumeva stalnu potrebu za povećavanjem doze, najčešće, dopaminergičkih lekova uprkos njihovim prisutnim, izraženim, neželjenim efektima, obično u vidu teških diskinezija.<sup>103</sup> Mada težina poremećaja varira, svaki od njih može voditi razornim posledicama po lično, finansijsko, interpersonalno funkcionisanje, te biti razlog za bankrot, razvod pa čak i ozbiljno ugroziti zdravlje i život bolesnika.<sup>97</sup>



Obzirom na heterogenost poremećaja koji se opisuju u PB, kao i na prisustvo onih koji se u zdravoj populaciji zapravo ne viđaju (kao što su punding i DDS) u novijoj literaturi se cela grupa označava i terminom impulsivno-kompulsivna ponašanja (IKP) u PB.<sup>104</sup>

Učestalost PKI u PB varira u različitim do sada objavljenim studijama. U najvećoj multicentričnoj studiji koja se bavila epidemiologijom PKI u PB a koja je uključila 3090 bolesnika nađen je neki od PKI kod 13,8% ispitanika, pri čemu kod 5% kockanje, kod 3,5% hiperseksualnost, zatim kupovanje kod 5,7% i patološko jedenje kod 4,3%. Ova studija nije ispitivala učestalost pundinga i DDS-a.<sup>105</sup> Učestalost pojedinih tipova PKI se verovatno razlikuje u zavisnosti od geografskog područja, obzirom da studije u Aziji nalaze njihovu ređu pojavu od onih sprovedenih u zapadnoj hemisferi.<sup>106</sup>

U evropskoj populaciji, skrining obolelih od PB na pojavu PKI je pokazao prisustvo patološkog kockanja kod 4,5% pacijenata, hiperseksualnosti kod 5,8%, kompulsivnog kupovanja kod 5,1%, jedenja kod 4,5%; pundinga kod 7,1%, hobizma kod 10,2%, lutanja kod 1,3% i dopamin-disregulacionog sindroma kod 1,9%.<sup>107</sup> Interesantno je da je ova studija ispitala i prisustvo supsindromskih poremećaja i ukazala da je posebno visoka njihova učestalost u slučaju hiperseksualnosti – čak 16,7% pacijenata ima određene simptome, dok simptome kompulsivnog jedenja ima 14,8% pacijenata.<sup>107</sup>

Interesantno je da je studija koja je ispitivala prisustvo PKI kod tek dijagnostikovanih, nelečenih bolesnika nalazi moguće prisustvo nekog od ovih poremećaja u čak 18% bolesnika<sup>108</sup> što se u ovom uzorku nije značajno razlikovalo od njihove učestalosti kod kontrolne zdrave populacije.

## **2) Faktori rizika za poremećaj kontrole impulsa**

Faktori rizika sa pojavu PKI kod obolelih od PB mogu se svrstati u nepromenljive i promenljive, gde se nepromenljivi odnose na demografske i kliničke karakteristike, dok se pod promenljivima podrazumeva primenjena terapija.<sup>102</sup>

Do sada objavljene studije ukazuju na tipičan profil bolesnika koji je u riziku da razvije neko od impulsivno-kompulsivnih ponašanja.

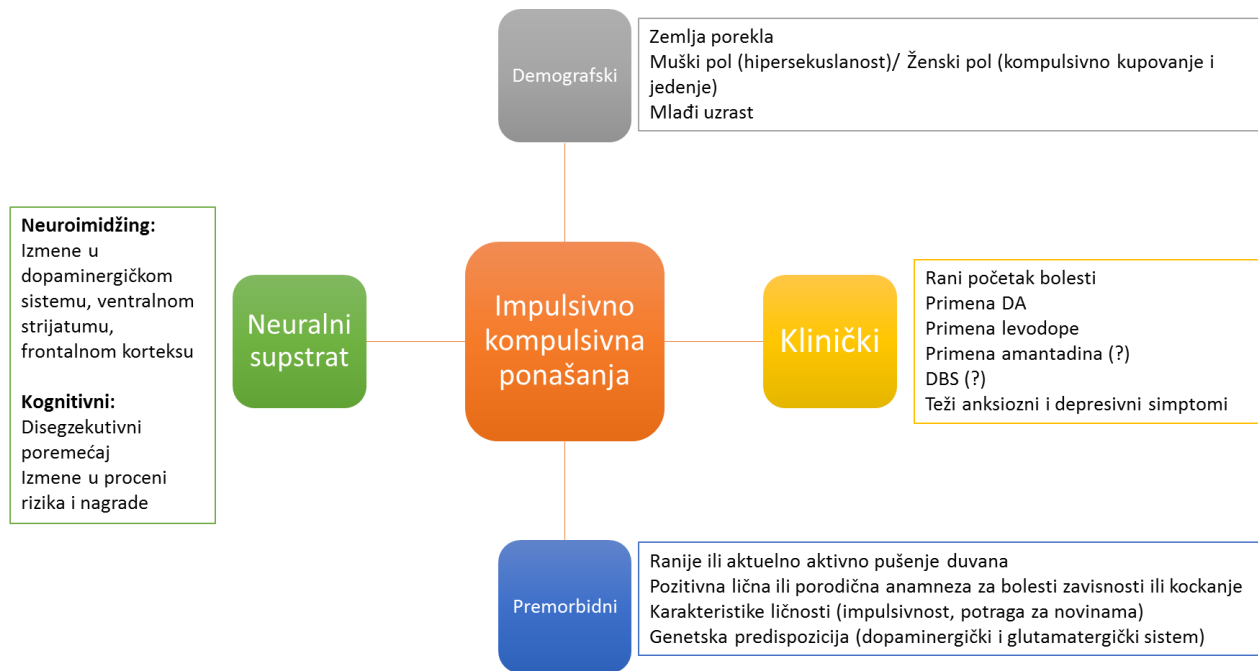
DOMINION studija<sup>105</sup> je pokazala da su i primena levodope kao i dopaminskih agonista nezavisni prediktori pojave PKI, s tim što je za levodopu postojao dozno-zavisni efekat ali ne i za dopaminske agoniste. Takođe, u istoj studiji, upotreba dopaminskih agonista je bila povezana sa povećanim rizikom da se razvije neki od PKI za 2-3,5 puta, a pacijenti koji su ih uzimali su imali učestalost PKI od 17,1% za razliku od onih koji nisu, a kod kojih su se PKI javljali u 6,9% slučajeva. Nije bilo razlike između dva najčešće primenjena dopaminska agonista pramipeksola i ropinirola (zastupljenost PKI kod prvog 17,7% a kod drugog 15,5%). Takođe, pokazano je i da terapija amantadinom povećava rizik od PKI. Nedavno je pokazano u post-hoc pregledu šest studija da je PKI razvilo 9,0% pacijenata na terapiji transdermalnim rotigotinom, a na učestalost je uticala dužina izloženosti leku, sa nižom prevalencom pri upotrebi kraćoj od 30 meseci i višom pri upotrebi leka dužoj od 54-60 meseci. Postojao je trend da su dugodelujući pramipeksol i rotigotin ređe bili vezani za PKI; međutim ovaj se rezultat različito može tumačiti obzirom da dužina izloženosti lekovima nije bila ista među grupama.<sup>109</sup>

Longitudinalne studije koje su do sada publikovane su male, u jednoj studiji na 46 pacijenata je pokazano da su maksimalne doze dopaminskih agonista bile više nego kod pacijenata koji su razvili PKI nego onih bez (medijana 300 prema 165 levodopa ekvivalentnih jedinica).<sup>110</sup> Takođe, pokazano je da prekidanje uzimanja dopaminskih agonista ili bar redukovanje doze može umanjiti simptome PKI što podržava stav da ipak i za ovu grupu lekova postoji dozno zavisni efekat.<sup>111</sup>

Među nepromenljivim faktorima rizika najčešće se ističu sledeći: pozitivna lična ili porodična anamneza za alkoholizam ili kockanje, impulsivnost ili stalna potraga za novinama, ranija starosna dob, muški pol, raniji početak bolesti, ranije ili aktuelno pušenje duvana a u većem riziku su i osobe koje nisu u braku.<sup>99, 105, 112</sup> U ovim studijama pokazane su i razlike u zavisnosti od zemlje porekla. Učestalost PKI se nije razlikovala među polovima u DOMINION studiji, mada distribucija pojedinih tipova PKI jeste, tako da su muškarci češće ispoljavali hiperseksualnost a žene kompulsivno kupovanje i jedenje.<sup>105</sup>

PKI se češće viđaju u kontekstu prisustva drugih psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja. Više studija je pokazalo povezanost PKI sa depresijom<sup>113,114</sup> i anksioznošću.<sup>115</sup> Pored ovoga opisuju se i poremećaji spavanja, apatija, povišena opsesivnost i impulsivnost ali za sada bez jasne

ideje o uzročno-posledičnoj povezanosti.<sup>97</sup> U velikoj evropskoj skrining studiji ICARUS pokazano je da su pacijenti pozitivni na prisustvo nekog od PKI imali isti stadijum i stepen motorne onesposobljenosti kao i oni bez njih, kao i da nije bilo razlike u primenjenim skrining kognitivnim testovima, međutim pokazali su više skorove na skalama depresije, lošiji kvalitet života, poremećaj spavanja i više nemotornih fenomena.<sup>116</sup> Slikovit prikaz poznatih korelata PKI i faktora rizika za njihov razvoj nalazi se na Slici 1-4.



**Slika 1-4** Faktori rizika i korelati PKI u PB<sup>97</sup>

### 3) Patološko kockanje

Patološko kockanje se definiše kao nemogućnost da se odoli želji za kockanjem uprkos ozbiljnim posledicama po lični, porodični ili profesionalni život. Patološko kockanje je perzistentno i rekurentno maladaptivno ponašanje u kojem se rizikuju značajne veze i zaposlenje, obraća se drugima za finansijsku pomoć i slično.<sup>117</sup> U upotrebi su dijagnostički kriterijumi kao i u opštoj populaciji prema DSM-IV klasifikaciji, pri čemu je potrebno da budu ispunjeni kriterijumi i pod A i pod B da bi se postavila dijagnoza:<sup>95</sup>

<b>A. Perzistentno i rekurentno maladaptivno kockanje koje ispunjava pet ili više sledećih kriterijuma:</b>
1. Preokupiranost kockanjem (preokupiranost razmišljanjem o prethodnim iskustvima sa kockanjem, planiranje sledećeg, razmišljanje o sticanju novca za kockanje)
2. Potreba za kockanjem sa sve većom količinom novca potrebnom da se dostigne isti stepen uzbuđenja
3. Ima ponavljanje neuspešne napore da kontroliše, smanji, vrati se na raniji nivo ili zaustavi kockanje
4. Nemir i iritabilnost pri pokušaju da se smanji ili prestane sa kockanjem
5. Kockanje kao način da se pobegne od problema ili olakša disfonično raspoloženje (npr. osećaj bespomoćnosti, krivice, anksioznosti, depresije)
6. Gubitak novca vodi vraćanju sledećeg dana da bi se “povratio gubitak”
7. Laganje porodice, terapeuta i drugih kako bi se prikrio stepen okupiranosti kockanjem
8. Činjenje protivzakonitih dela kao što je krivotvorenje, prevare, krađe, pronevere kako bi se finansiralo kockanje
9. Ugrožavanje ili gubitak značajne veze, posla, prilike za obrazovanje ili napredak u karijeri usled kockanja
10. Oslanjanje na druge da obezbede novac kako bi se olakšala očajna finansijska situacija izazvana kockanjem
<b>B. Kockanje se ne može bolje objasniti maničnom epizodom</b>

Problematicnim kockanjem se naziva poremećaj ponašanja koji ispunjava samo tri do četiri kriterijuma iz grupe A.

Prema DSM-V klasifikaciji ističe se da grupa poremećaja vezanih za primenu supstanci i zavisnosti među kojima se sada ubraja i patološko kockanje podrazumeva nemogućnost da se odoli impulsu, nagonu ili iskušenju da se obavlja tipično prijatna radnja koja postaje štetna po tu osobu ili druge zbog svoje ekscesivnosti.<sup>96</sup>

U opštoj populaciji patološko kockanje se javlja sa varijabilnom učestalošću, od 0,2% u Norveškoj do čak 5,3% u Hong Kongu. U Sjedinjenim državama učestalost se procenjuje na 0,4% do 1,1% odraslih osoba.<sup>118</sup> Patološko kockanje ispoljava 5-6% obolelih od PB. Jedna studija koja je poredila učestalost patološkog kockanja kod ovih pacijenata i u zdravoj populaciji je našla značajnu razliku među njima – 6,1% kod obolelih od PB naspram svega 0,25%. Izgleda da su ovi pacijenti posebno zainteresovani za određeni tip igara na sreću i to onih koje pružaju nagradu odmah, zahtevaju niže kognitivne resurse i imaju veliki stepen repetitivnosti – kao što su „grebalice“, klađenje, „slot“ igre i internet kockarske igre. Jedna studija je procenila prosečan gubitak po pacijentu na 10.000 USD u Sjedinjenim Državama.<sup>114</sup> Ista studija nalazi da oboleli od PB koji kockaju imaju raniji početak bolesti, veću potrebu za novotarijama, veću incidencu

lekovima izazvane hipomanije ili manije, narušenu sposobnost planiranja i pozitivnu porodičnu anamnezu za alkoholizam.<sup>119</sup>

#### 4) Patološka hiperseksualnost

Patološka hiperseksualnost podrazumeva pojavu povećanja seksualnih aktivnosti u odnosu na premorbidno stanje kao i promene u broju i raznovrsnosti seksualnih ponašanja. Potreba za seksualnim ponašanjima konzumira veliki deo vremena, novca, energije tako da pacijent sam sebe opisuje kao „van kontrole“. Hiperseksualnost, za razliku od drugih PKI, spada među najranije prepoznate komplikacije dopaminergičke terapije, sa opisom prvog slučaja još 1969.g koji opisuje povišen libido i izmene u seksualnom ponašanju po „frontalnom tipu“ kod 4 od 80 opisanih pacijenata na terapiji levodopom, sve muškaraca, ali kod kojih je ovo bilo praćeno i nemogućnošću održavanja erekcije i izostankom ejakulacije. Učestalost ponašanja zapravo odgovara onome što se vidi i u savremenim serijama (5% pacijenata).<sup>120</sup>

Procenu zastupljenosti i karakteristika ovih bolesnika otežava nepostojanje uniformnih kriterijuma za ovaj poremećaj. DSM-IV i DSM-V klasifikacija ne prepoznaju ovaj poremećaj kao takav te se u svakodnevnoj praksi i kliničkim ispitivanjima koriste sledeći klinički kriterijumi:<sup>114</sup>

<b>A Seksualne misli ili ponašanja su ekscesivna ili predstavljaju atipičnu promenu u odnosu na bazična, tako da je prisutno bar jedno od sledećeg:</b>
1 Maladaptivna preokupacija seksualnim mislima
2 Neprimereno ili preterano zahtevanje seksualnog odnosa od supružnika ili partnera
3 Habitualni promiskuitet
4 Kompulsivna masturbacija
5 Upotreba telefonskog seksa ili pornografije
6 Parafilije
<b>B Ponašanje mora biti prisutno tokom barem 1 meseca</b>
<b>C Ponašanje izaziva bar jedno od sledećeg:</b>
1 Vidljiv distress
2 Pokušaji da se kontrolišu misli ili ponašanje su bili neuspešni ili su vodili izraženoj anksioznosti ili distresu
3 Ponašanja oduzimaju značajnu količinu vremena
4 Interferiraju značajno sa socijalnim ili okupacioim angažmanom
<b>D Ponašanje nije ekskluzivno vezano za period hipomanije ili manije</b>
<b>E Ako su ispunjeni svi kriterijumi osim onih pod C, poremećaj je supsindromski</b>

Interesantno je da autori <sup>114</sup> u navedene kriterijume za hiperseksualnost uključuju i pojavu parafilija, koje su izdvojene u zasebnu kategoriju u DSM-V klasifikaciji, uz insistiranje na razlikovanju parafilija – koje se same po sebi ne smatraju poremećajem obzirom na ogromne kulturološke razlike i parafilijске poremećaje – za koje je uslov da prisustvo parafilija izaziva distres bilo osobe o kojoj se radi ili partnera, odnosno uključuju partnera koji nije u stanju da se izjasni o saglasnosti za učešće u seksualnoj aktivnosti, a takođe uključujući i sve nezakonite radnje. Parafilije su ipak retkost u PB, nedavni revijski rad prikazuje do sada ukupno objavljen 31 slučaj u literaturi, takođe sa jasnom predominacijom muškog pola - svega dve osobe od ovih su bile žene sa različitim parafilijama. <sup>121</sup> Stalne intruzivne misli smanjuju sposobnost regulisanja drugih životnih zahteva. Orgazam ne pruža osećaj zadovoljstva u istoj meri kao što to tipično čini kod zdravih osoba. <sup>117</sup>

### 5) Kompulsivno kupovanje

Kompulsivno kupovanje se teže detektuje obzirom da se kao takvo ne nalazi definisano ni u DSM-IV ni u DSM-V klasifikaciji. U kliničkoj i istraživačkoj praksi na snazi su kriterijumi McElroy i saradnika: <sup>122</sup>

<b>A. Maladaptivna preokupacija kupovinom ili impulsi i ponašanje u pravcu maladaptivne kupovine na osnovu bar jednog od sledećeg:</b>
1. Česta preokupacija impulsima
2. Česte kupovine koje se ne mogu priuštiti, često kupovanje predmeta koje su nepotrebne
<b>B. Preokupacija, impulsi i ponašanja vezana za kupovinu izazivaju značajan distres, oduzimaju značajno vreme, interferiraju sa socijalnim ili okupacionim funkcionisanjem ili rezultira u finansijskim problemima (dugovima i bankrotom)</b>
<b>C. Ekscesivno kupovanje se ne javlja ekskluzivno tokom perioda hipomanije ili manije</b>

U PB je pokazana blaga predominacija ženskog pola – 7,8% prema 4,5% kod muškaraca. <sup>105</sup> Kupovine su obično beskorisne, zahtevaju veću količinu novca, oduzimaju značajno vreme i nekada su vezane sa povišenom anksioznošću. <sup>123</sup>

## 6) Kompulsivno jedenje

Kompulsivno jedenje podrazumeva neodoljivu potrebu za unosom hrane daleko preko postizanja sitosti. Dobijanje na težini kod obolelog od PB, koji inače često gube na težini tokom bolesti, predstavlja crvenu zastavicu za ovaj poremećaj.<sup>124</sup> Dijagnoza se postavlja na osnovu DSM-IV kriterijuma gde je označeno kao bindž (eng. *binge*) jedenje:<sup>95</sup>

<b>A. Rekurentne epizode bindž jedenja. Epizoda se karakteriše obema stavkama:</b>
(1) jedenje u određenom vremenskom intervalu (na primer bilo koji dvosatni period) količine hrane koja je definitivno veća nego što bi uobičajeno ljudi pojeli u istom period vremena i pod istim okolnostima
(2) osećaj gubitka kontrole nad jedenjem tokom epizode (osećaj da se ne može prestati ni kontrolisati šta i koliko se jede)
<b>B. Bindž episode su vezane sa bar tri od navedenog:</b>
(1) jedenje značajno brže od uobičajenog
(2) jedenje do neprijatnog osećaja punoće
(3) jedenje velike količine hrane bez fizičkog osećaja gladi
(4) jedenje u samoći zbog osećaja osramoćenosti količinom hrane koja se unosi
(5) osećaj gađenja sobom, depresije ili krivice nakon prejedanja
<b>C. Značajan distress usled prisutva prejedanja</b>
<b>D. Epizoda se javlja u proseku dva puta nedeljno tokom 6 meseci</b>
<b>E. Jedenje nije vezano sa pojavom neprimerenih kompenzatornih ponašanja (čišćenje, gladovanje, ekscisivno vežbanje) i ne javlja se isključivo tokom anoreksije ili bulimije</b>

Najčešće se klinički prezentuje kao porast unosa hrane i pojava novih želja za hranom određene vrste, najčešće ugljenim hidratima i slatkišima. Podjednako se javljaju prekomerno uzimanje hrane tokom glavnih obroka kao i učestale užine, a tipično je i prejedanje tokom noći.<sup>117</sup>

## 7) Punding

Punding predstavlja termin primenjen inicijalno kod zavisnika od amfetamina i kokaina<sup>125</sup> da označi specifično stereotipno ponašanje i kao takav se ne opisuje kod inače zdravih osoba. Prvi opis pundinga u kontekstu primene dopaminergičke terapije datira od pre više od dvadeset godina,<sup>126</sup> međutim tek u poslednjoj deceniji se češće prepoznaje i uviđa da zapravo ne predstavlja retkost.

Definiše se kao stereotipno ponašanje koje se karakteriše intenzivnom fascinacijom kompleksnim, ekscesivnim, besciljnim i repetitivnim aktivnostima. Sadržaj aktivnosti je raznovrstan i zavisi od ranijih interesovanja, kao što su hobiji ili zanimanje. Postoje izvesne razlike u zavisnosti od pola, pa tako muškarci češće popravljaju i rasklapaju tehničku opremu, dok žene sortiraju lične predmete, uređuju dom i slično. <sup>102</sup>

Kriterijume za dijagnozu je predložio Evans i saradnici, <sup>127</sup> a modifikovani su za kliničku upotrebu od strane Fasana i Petrovića: <sup>102</sup>

<b>Dijagnoza pundinga (punding je prisutan ukoliko pacijent odgovori potvrdno na sva postavljena pitanja)</b>
Da li imate hobi, i da li ga upražnjavate i nakon započinjanja dopaminergičke terapije?
Da li Vas hobi opušta ili deluje umirujuće na vas?
Da li aktivnosti vezane za Vaš hobi ne nastaju kao posledica straha ili anksioznosti?
Da li vas je teško odvratiti od aktivnosti vezanih za vaš hobi?
Da li se uznemirite ili naljutite kada Vas odvrćaju od vašeg hobija?
Da li se dešava da napravite nered ili štetu tokom obavljanja hobija?
Da li se dešava da ne možete da prestanete da obavljate aktivnosti vezane za vaš hobi?

Problem klasifikacije ovog poremećaja je aktuelan. Trenutno se svrstava u grupu impulsivno kompulsivnih ponašanja u PB zajedno sa major PKI, mada deli pojedine karakteristike i sa opsesivno kompulsivnim poremećajem, što može delovati kao kontradiktornost obzirom da se ove dve grupe poremećaja nalaze na suprotnim krajevima spektra kada je odlučivanje pod rizikom u pitanju – pacijenti sa PKI rizik potcenjuju i skloni su preduzimanju rizika, dok ga osobe sa opsesivno-kompulsivnim poremećajem precenjuju. Zajedničke osobine sa PKI su sledeće: rastući osećaj tenzije neposredno pre započinjanja radnje, potreba da se nastavi iako osoba želi da stane i nemir ili iritabilnost ako se spreči obavljanje započete radnje. Za razliku od PKI, punding nije vođen potrebom da se postigne zadovoljstvo ili gratifikacija i beskoristan je, čak iako je radnja prividno usmerena određenom cilju. Slično kao pacijenti sa opsesivno-kompulsivnim poremećajem, pacijenti sa pundingom se mogu shvatiti kao da imaju zapravo formu kompulzije, koja je repetitivna i kompleksna, a javlja se iritiranost i frustracija ako radnja ne može da se obavi. Za razliku od njih, nema opsesija i nije pokrenut anksioznošću. <sup>102</sup>

Punding se opisuje kod oko 7% obolelih od PB u evropskoj populaciji procenjeno na osnovu skrining upitnika, <sup>107</sup> mada je ova brojka verovatno potcenjena jer u istoj studiji autori nalaze, da kada se uračunaju i pacijenti koji imaju subsindromski poremećaj, kao i oni sa



hobizmom, koji podrazmeva da je obavljena radnja složenijeg karatera učestalost prelazi 20%. Možda je najpribližnija realnosti učestalost koju nalazi Evans direktnim intervjuisanjem pacijenata koji je procenjuje na 14%.<sup>127</sup>

## 8) Dopamin-disregulacioni sindrom

Inicijalno opisan kao „disregulacija hedonističke homeostaze“, dopamin-disregulacioni sindrom podrazmeva potrebu za povećavanjem doze dopaminergičkih lekova preko uobičajeno potrebnih doza za postizanje zadovoljavajućeg simptomatskog efekta na motorne simptome, uz prisutan obrazac patološke upotrebe, kao što je nagomilavanje lekova, zajedno sa poremećajem funkcionisanja u socijalnom ili radnom okruženju tokom bar 6 meseci. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze su sledeći (potrebno je da sve stavke budu ispunjene):<sup>103</sup>

Parkinsonova bolest reaktivna na l-dopu;
Potreba za povećanjem antiparkinsone terapije u dozama većim za adekvatnu kontrolu simptoma parkinsonizma;
Potreba za povećanjem antiparkinsone terapije čak i u prisustvu izraženih diskinezija, odnosno čak i tokom očiglednog ON perioda, gomilanje lekova, suprotstavljanje smanjenju antiparkinsone terapije, odsustvo bolne distonije;
Poremećeno socijalno i radno funkcionisanje (svadljivost, agresivno ponašanje, gubitak prijatelja, odsustvovanje sa posla, gubitak posla, problemi sa zakonom, porodični problemi);
Pojava hipomaničnog, maničnog ili ciklotimičnog ponašanja povezanog sa DDS;
Pojava sindroma odvikavanja (zavisnosti od supstance) u vidu disforije, depresije, iritabilnosti, anksioznosti) prilikom smanjenja antiparkinsone terapije;
Trajanje simptoma vezanih za DDS najmanje 6 meseci
Parkinsonova bolest reaktivna na l-dopu;
Potreba za povećanjem antiparkinsone terapije u dozama većim za adekvatnu kontrolu simptoma parkinsonizma;
Potreba za povećanjem antiparkinsone terapije čak i u prisustvu izraženih diskinezija, odnosno čak i tokom očiglednog ON perioda, gomilanje lekova, suprotstavljanje smanjenju dopaminergičke terapije, odsustvo bolne distonije;
Poremećeno socijalno i radno funkcionisanje (svadljivost, agresivno ponašanje, gubitak prijatelja, odsustvovanje sa posla, gubitak posla, problemi sa zakonom, porodični problemi);
Pojava hipomaničnog, maničnog ili ciklotimičnog ponašanja povezanog sa DDS;
Pojava sindroma odvikavanja (zavisnosti od supstance) u vidu disforije, depresije, iritabilnosti, anksioznosti) prilikom smanjenja antiparkinsone terapije;
Trajanje simptoma vezanih za DDS najmanje 6 meseci

DDS se javlja u kontekstu primene levodope i brzo delujućih dopaminskih agonista kao što je apomorfin (za razliku od major PKI), a moguća je i pojava u sklopu primene antiholinergičke terapije. Takođe, pokazano je i da su kod ovih pacijenata češće diskinezije.<sup>128</sup>

### **9) Redi oblici impulsivno-kompulsivnih ponašanja**

Pored navedenog, u PB se javljaju i opisuju i preterana darežljivost, ekscesivno nagomilavanje, kompulsivno pušenje, besciljne šetnje, neoprezna vožnja i slično.<sup>129</sup> Nedavno je ekscesivno nagomilavanje uvršteno u DSM-V klasifikaciju među poremećaje povezane se opsesivno-kompulsivnim poremećajem.<sup>96</sup> Ekscesivno nagomilavanje predstavlja poremećaj ponašanja u kome se javlja preterano prikupljanje i potom čuvanje velikog broja predmeta beznačajne objektivne vrednosti što može voditi nebezbednim ili nehigijenskim uslovima života. Javlja se u vezi sa drugim IKP u PB, mada nije procenjena povezanost sa primenom dopaminergičke terapije.<sup>130</sup>

### **10) Terapija poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti**

Terapijski pristup obolelom od PB koji razvije PKI je individualan, i za sada ne postoje jasno definisane preporuke, ali postoje određene smernice kojima se treba rukovoditi u kliničkoj praksi.

Simptomi PKI se povlače sa prekidom dopaminergičke terapije, međutim, ovo je vezano sa pojavom teško podnošljivih motornih simptoma. Neki autori predlažu ukidanje dopaminskih agonista i prevođenje na terapiju levodopom,<sup>128</sup> međutim ovo se ne može uvek smatrati svrsishodnim, obzirom da su neki PKI češće vezani za primenu levodopa (kao što je DDS, ali i punding). Stoga, verovatno je najracionalnije pokušati identifikaciju leka – „okidača“ za pojavu IKP te insistirati na njegovom redukovanju, ili, ako je moguće, i potpunom ukidanju iz terapije.<sup>102</sup>

Amantadin, glutamatergički i dopaminergički modulator, se u jednoj maloj, randomizovanoj, kontrolisanoj studiji pokazao kao efikasan u redukovanju simptoma kod 17 pacijenata sa PB i kockanjem,<sup>131</sup> ali je u drugoj, multicentričnoj, studiji pokazano da je njegova primena povezana sa povećanim rizikom od PKI.<sup>132</sup>

Naltrekson, opioidni antagonist, je ispitan u duplo-slepoj placebo kontrolisanoj studiji u poređenju sa placeboom kod 50 pacijenata sa PB i PKI. U ovoj studiji nije pokazano značajno poboljšanje kod pacijenata na naltreksonu mereno primarnom merom ishoda studije – globalnim kliničkim utiskom, međutim zabeležno je poboljšanje težine simptoma mereno upitnikom specifično dizajniranim za procenu težine simptoma u PB što ostavlja mogućnost da bi se ovaj lek mogao u budućnosti pokazati kao koristan.<sup>133</sup>

Manje serije i pojedinačni prikazi slučajeva su opisali primenu atipičnih antipsihotika – kvetiapina i klopazina u lečenju PKI u PB. Obzirom da nema randomizovanih studija, njihova primena u ovoj off-label indikaciji se ne preporučuje.<sup>134</sup>

Učinjeno je više pokušaja kontrolisanja simptoma PKI primenom antiepileptika. Jedna otvorena studija na osam pacijenata je pokazala smanjenje težine simptoma PKI uz primenu topiramata uz neželjene efekte u smislu gubitka na težini, parestezija i somnolencije.<sup>135</sup> Valproat se pokazao moguće efikasnim kod tri pacijenta sa PKI u PB;<sup>136</sup> međutim njegova primena je ograničena poznatim neželjenim efektima u PB. Takođe, pokušana je primena zonisamida u otvorenoj prospektivnoj studiji na 15 pacijenata sa povoljnim efektom.<sup>137</sup> Nijedan od ovih lekova se za sada ne preporučuje kao terapija PKI u PB.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina se koriste u kliničkoj praksi u lečenju PKI u opštoj populaciji i kod obolelih od PB uprkos ograničenim dokazima o njihovoj efikasnosti u ovoj indikaciji.<sup>134</sup> Pokazano je u više navrata da ovi lekovi smanjuju nagon za kockanjem kod patološkog kockanja u opštoj populaciji, te se smatra da je moguće da su korisni u ovu svrhu i kod obolelih od PB.<sup>138</sup>

Interesantno je da je jedna preliminarna opservaciona studija pokazala značajno manju učestalost PKI sa primenom transdermalnog rotigotina (4,9%) i sporo-oslobađajućih formulacija peroralnih dopaminskih agonista (6,6%) nego sa primenom konvencionalnih preparata dopaminskih agonista (19,0%). Obzirom da rotigotin ima najduže vreme poluživota od svih dopaminskih agonista postuliran je značaj pulsne stimulacije D3 receptora u nasranku PKI, a strategija primene dugodelujućih dopaminskih agonista bi se mogla razmotriti u prevenciji pojave PKI.<sup>109</sup>

Dve male studije su pokazale da bi kontinuirana primena levodope mogla redukovati simptome PKI kao i kompulsivno uzimanje lekova.<sup>139,140</sup>

U studiji na ekperimentalnim životinjama sa modelom PB (pacovi koji su primili 6-OHDA) pokazano je da se rizično ponašanje izazvano pramipreksolom redukuje primenom mirtazapina,<sup>141</sup> ali ovaj lek nije dalje ispitan kod ljudi.

Duboka moždana stimulacija suptalamičkog jedra popravlja većinu simptoma PKI, što se samo delom može objasniti posledičnim redukovanjem antiparkinsone terapije. Ipak, ovaj efekat nije uniforman i posebno je pokazano da se simptomi prekomernog jedenja mogu pogoršati ili de-novo javiti nakon operacije.<sup>134</sup>

Kognitivno-bihejvioralna terapija se u maloj studiji pokazala korisnom kod obolelih od PB koji su razvili neki od PKI i to popravljajući globalnu težinu simptoma kod 27 pacijenata sa PKI u poređenju sa njih 17 koji su bili na listi čekanja za ovu terapiju i za to vreme dobijali „standardnu medicinsku negu“.<sup>142</sup>

## g. PATOFIZIOLOŠKA OSNOVA POREMEĆAJA KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

U osnovi PKI u PB leži primena dopaminergičke terapije na terenu izmenjene strukture i funkcije mozga neurodegenerativnim procesom. Primena dopaminergičke terapije je najkonzistentniji faktor rizika za pojavu PKI koji se izdvaja u svim studijama na ovu temu, a kod novodijagnostikovanih bolesnika kod kojih terapija još nije započeta, PKI javljaju sa istom učestalošću kao kod zdravih kontrola.<sup>97</sup> Pretpostavlja se da je najvažniji uzrok pojave PKI jatrogeno hiperdopaminergičko stanje. Ovome u prilog idu i višestruki prikazi slučajeva gde su pacijenti na dopaminergičkoj terapiji iz drugih razloga, kao što je sindrom nemirnih nogu, prolaktinom i slično razvili neki oblik PKI.

Ukratko, moguće je da bolešću manje pogođeni ventralni strijatum<sup>143</sup> pod dopaminergičkom terapijom nekontrolisano aktivira sistem nagrade.<sup>144</sup> Takođe, predloženo je da bi zapravo neželjeni efekti dopaminergičke terapije kao što su diskinezije i PKI mogli da nastanu sličnim mehanizmom, ali delujući na različite krugove bazalnih ganglija.<sup>128</sup> Obzirom da su dopaminergički receptori distribuirani kako u motornom tako i u limbičkom sistemu, disbalans u njihovoj aktivaciji, odnosno prekomerna stimulacija limbičkog sistema, u kom su dominantno eksprimirani D3 receptori, bi mogla voditi razvoju PKI. Važnu ulogu u razvoju PKI ima i nigrostrijatna degeneracija kod obolelih od PB. Dokazano je da ona rezultuje u porastu nagrađujućih svojstava D2 i D3 agonista. Nigrostrijatna lezija takođe može biti doprinoseći faktor za razvoj PKI kroz povećanje impulsivnosti. Takođe, izlaganje i D2 i D3 agonistima doprinosi povećanom preuzimanju rizika i povećanoj impulsivnosti.<sup>128</sup>

**Tabela 1-4** Farmakološka svojstva najčešće korišćenih dopaminskih agonista

	Afinitet za receptore			Poluvreme izlučivanja (h)
	D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub>	D <sub>1</sub>	Drugi	
<b>Bromokriptin</b>	D <sub>2</sub>	-	5HT <sub>2A</sub> i 5HT <sub>2B</sub> agonist	3-6
<b>Apomorfin</b>	D <sub>3</sub> > D <sub>2</sub>	+	5HT <sub>2A</sub> i 5HT <sub>2B</sub> agonist	0.5
<b>Pramipeksol</b>	D <sub>3</sub> > D <sub>2</sub>	-	Zanemarljiv	10
<b>Ropinirol</b>	D <sub>3</sub> > D <sub>2</sub>	-	Zanemarljiv	6
<b>Rotigotin</b>	D <sub>3</sub> > D <sub>2</sub>	+	Alfa <sub>2</sub> antagonist i 5HT <sub>1A</sub> agonist	5-7

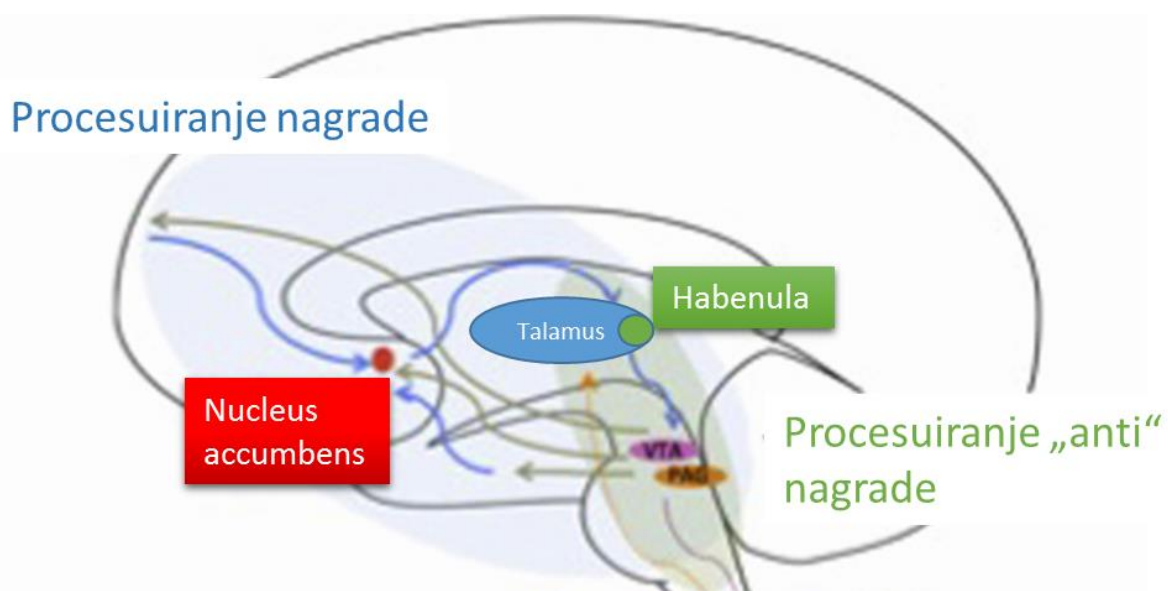
Niz studija ukazuje na abnormalno funkcionisanje dopaminergičkog sistema kod obolelih od PB sa PKI koje upućuju najpre na značaj D2/D3 agonista za razvoj major PKI zbog čega je značajno poznavati profil dopaminskih agonista (Tabela 1-4). Na primer, u PET studiji je pokazano da postoji snižena senzitivnost D2 i D3 autoreceptora u međumozgu tokom izvođenja kockarskog zadatka što bi promovisalo dopaminergičku aktivnost i pojačano strijatno oslobađanje dopamina.<sup>145</sup> Takođe, pokazana je snižena koncentracija dopaminskog transportera (DAT) kod obolelih od PB sa PKI.<sup>146</sup> Interesantno je da je jedna studija<sup>147</sup> ukazala da je moguće da ovo sniženje koncentracije DAT koincidira sa pojavom major PKI, ali ne i sa pundingom, mada je mala veličina uzorka onemogućila definitivno donošenje zaključka. Mada pitanje različitog patofiziološkog efekta stimulacije različitih podtipova dopaminskih receptora u razvoju PKI nije dovoljno dobro razjašnjeno, ipak postoje indicije da su punding i dopamin-disregulacioni sindrom povezani pre sa disfunkcijom na nivou D1 receptora za razliku od disfunkcije D2/D3 receptora implikovne u nastajanju major PKI. Ovome u prilog ide i pregled literature<sup>102</sup> koji nalazi da je čak 90% pacijenata sa pundingom koji su do tada objavljeni bilo na terapiji levodopom, dok su svega tri pacijenta bila na monoterapiji D2/D3 dopaminskim agonistima.

Mada je njihov značaj nesumnjiv, efekat lezije dopaminergičkog sistema i primene dopaminergičke terapije ipak ne može objasniti činjenicu da samo manji procenat obolelih od PB (do oko 20%) razvija neki od PKI, te sa razmatra mogućnost individualne, premorbidne podložnosti zavisnostima kao osnove pojave ovih komplikacija. Ovome u prilog idu nalazi epidemioloških studija koji ističu kao faktore rizika za PKI pojedine podatke iz lične i porodične anamneze (pušenje, pozitivna porodična anamneza za bolesti zavisnosti i slično).<sup>97, 128</sup>

Ova zapažanja posebno dovode u fokus interesovanja sistem nagrade i moguće alteracije u njegovim komponentama kao osnovu razvoja PKI. Pod nagradom se podrazumeva integrisani set hedonističkih i motivacionih procesa koji se javljaju na svesnom i nesvesnom nivou i izazivaju kognitivne i bihevioralne odgovore.<sup>148</sup> Glavnu komponentu ovog sistema predstavljaju dopaminergičke projekcije ventralne tegmentalne aree ka nucleus accumbensu koje ga preplavljaju dopaminom u odgovoru na prijatne, nagrađujuće, stimulse. Druge modulatorne komponente sistema su amigdale, hipokampus, orbitofrontalni i prednji cingulatni korteks. U uobičajenim uslovima prijatni stimulusi (kao što je hrana), izazivaju tonički dopaminergički odgovor u spoljnoj ljusci nc. accumbensa, dok ponavljanje istog stimulusa pomera ovaj odgovor ka srži nc.

accumbens indukujući habituaciju. Uloga orbitofrontalnog i prednjeg cingulatnog korteksa je u procenjivanju značaja nagrade i povezivanju nagrade sa odgovarajućim odgovorom, dok dorzolateralni prefrontalni korteks kao i donji prefrontalni korteksa inhibira odgovore usmerene ka nagradi i na taj način balansira sistem. <sup>149</sup>

Pored navedenog, u novijim radovima se ističe uloga sistema “antinagrade”. <sup>150</sup> U centru ovog sistema se nalazi habenula, locirana odmah iznad posteriornog talamusa, i primarno odgovorna za provođenje informacija iz limbičkih delova prednjeg mozga do limbičkih zona mezencefalona. <sup>151</sup> (Slika 1-5) Lateralna habenula inhibira dopaminergičke neurone ventralne tegmentalne aree, posebno one koji se projektuju ka medijalnom prefrontalnom korteksu. <sup>152</sup> S druge strane, pokazano je da habenula nosi signal koji je uključen u procesuiranje negativne greške predviđanja i aktivira se kako sa pojavom averzivnih stimulus, tako i u slučaju izostanka očekivane nagrade. <sup>153</sup> Stimulacija lateralne habenula inhibira dopaminergičke neurone. Efekat duboke moždane stimulacije na rezistentnu depresiju postoji i kada se elektrode postave u nc. accumbens i kada se postave u habenulu, najverovatnije usled postojanja interakcije sistema nagrade i antinagrade. <sup>154</sup> Posebno bi interesantno bilo razmotriti ulogu disfunkcije habenula u impulsivno kompulsivnim ponašanjima kao što je punding, obzirom na tendenciju da se repetitivno i stereotipno nastavlja uprkos izostanku nagrade.



Slika 1-5 Pojednostavljen prikaz sistema nagrade i sistema antinagrade <sup>150</sup>

## **h. PRIMENA NEUROSLIKOVNIH METODA U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

### **1) Kompjuterizovana tomografija i konvencionalna magnetna rezonanca mozga**

Kod obolelih od PB primena kompjuterizovane tomografije (KT) obično daje normalan nalaz, mada može da ukaže na postojanje nespecifične atrofije i uvećanih komora. Konvencionalna T1, T2, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) i proton density-weighted snimanje magnetnom rezonancom (MR) na 1,5T ne otkriva bilo kakve dodatne abnormalnosti u odnosu na KT snimak. Nalaz je uobičajeno normalan, posebno u ranim fazama bolesti.<sup>155</sup> Stoga, primena ovih metoda zapravo ima ulogu u diferencijalnoj dijagnozi, odnosno u procesu isključivanja alternativnih dijagnoza, kao što je vaskularni parkinsonizam i retki sekundarni uzroci parkinsonizma (npr. tumori bazalnih ganglija, toksična nekroza, granulomi, kalcifikacije, Wilsonova bolest, manganom-indukovani parkinsonizam, normotenzivni hidrocefalus). Osim toga, ima značaj i u diferenciranju drugih neurodegenerativnih bolesti koje pripadaju grupi atipičnih parkinsonizama, a u ranoj fazi se mogu prezentovati slično idiopatskoj PB. U ovom slučaju važnu ulogu ima prepoznavanje nalaza karakterističnih za ova oboljenja (na primer rascep putamena i znak malteškog krsta kod multiple sistemske atrofije ili znak detlića kod progresivne supranuklearne paralize). Sa progresijom bolesti, nalazi ostaju nespecifični, a opisuje se snižen signal supstancije nigre na proton-density i T2 sekvenci, kao i blaga frontalna i hipokampalna atrofija.<sup>156</sup>

### **2) Strukturne studije supstancije nigre**

Volumetrijske T1 MR studije na 1,5T ne detektuju promene u volumenu SN, delimično zato što je teško definisati njene granice. Napredne MR tehnike, posebno ako se primeni magnetno polje visoke snage omogućavaju bolje prikazivanje ove strukture. Potrebne su dalje studije da bi ove tehnike ušle u kliničku praksu.

### **3) Morfometrijske studije atrofije mozga**

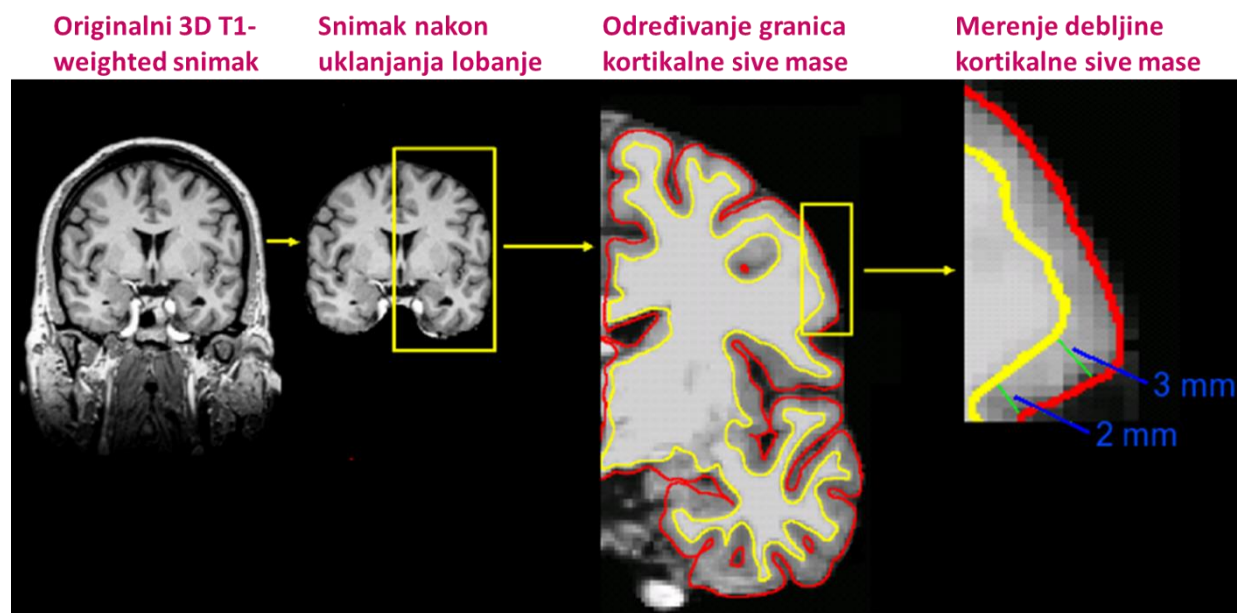
Morfometrijske studije sive mase mozga podrazumevaju neophodnost postojanja “kontrasta” između sive i bele mase, a koji obezbeđuje prisustvo mijelina, obzirom na postojanje



nepokretnih makromolekula u fosfolipidnom dvosloju. Obzirom da su T1 snimci pod uticajem odnosa vodenog sadržaja prema strukturnom materijalu termin “strukturni MR” se koristi sinonimno sa T1 MR. Sekvenca izbora za strukturni MR je prema tome T1 visoke rezulucije 3D sekvenca , kao što je MP-RAGE sekvenca.

U primeni su dva najčešće korišćena pristupa: segmentacija zasnovana na vokselima koja omogućava sledstvenu morfometriju zasnovanu na vokselima (VBM) i merenje kortikalne debljine koja proizilazi iz segmentacije zasnovane na površini. Ovi pristupi su omogućeni dostupnim softverskim paketima, FSL i FreeSurfer tool. <sup>157</sup> Na Slici 1-6 prikazani su osnovni koraci u merenju debljine korteksa zasnovano na površini: originalni 3D T1w snimak se prvo oslobađa vanmoždanih struktura te se potom vrši segmentacija sive i bele mase i najzad, nakon vizuelne inspekcije, pristupa se merenju debljine korteksa.

Morfometrijske studije u PB su pokazale da postoji gubitak sive mase koji napreduje sa pojavom kognitivnih poremećaja. U ranoj PB nije identifikovana značajna kortikalna atrofija pomoću VBM. Međutim, primena merenja kortikalne debljine zasnovano na površini je senzitivnija za rani gubitak sive mase i kod pacijenata koji nemaju demenciju u PB. <sup>156</sup>



**Slika 1-6** Grafički prikaz postupka merenja debljine korteksa zasnovano na površini

#### 4) Difuziona tenzor MR oštećenja bele mase mozga

Difuziono MR snimanje mozga detektuje i kvantifikuje promene u centralnom nervnom sistemu. Difuzija se definiše kao nasumično translaciono kretanje molekula u tečnom sistemu, a pod uticajem je više struktura, uključujući ćelijske membrane i organele. MR snimanjem izmeren difuzioni koeficijent zdravog tkiva centralnog nervnog sistema je niži nego u slobodnoj vodi i naziva se “vidljivi” koeficijent difuzije (eng. “*apparent diffusion coefficient*” – dalje ADC). Patološki proces koji rezultuje u smanjenju restriktivnih barijera (ćelijskih struktura) uzrokuje porast ADC.<sup>158</sup> Obzirom da veličina difuzije zavisi i od smera u kom se meri, njena celovita karakterizacija je moguća u smislu difuzionog tenzora (DT) – matriksa koji označava korelaciju koja postoji između molekularnog pomeranja u ortogonalnom smeru.

DT snimanje, omogućava in vivo i neinvazivno merenje organizacije i integriteta vlakana bele mase, putem kvantifikovanja kretanja molekula vode unutar tkiva<sup>159</sup>. DT omogućava izvođenje mera srednje difuzivnosti (eng. “*mean diffusivity*” – dalje MD) koja zavisi od prostorne orijentacije tkivnih struktura i frakcionalne anizotropije (FA), koja odražava preovladavanje difuzije u jednom smeru (duž aksona pre nego perpendikularno u odnosu na njih). FA zapravo meri smer difuzije na skali od nula (kada je difuzija nasumična) do 1 (kada molekuli vode difunduju samo u jednom smeru).

Razvijeno je više metoda za analiziranje DT-MR snimanja kako bi se identifikovale razlike među grupama ispitanika:<sup>160</sup>

- Analiza celog mozga zasnovana na vokselima (VBA)

Ovaj pristup ne zavisi od operatera i omogućava analizu svih volumena mozga bez “a priori” hipoteze o anatomskoj lokalizaciji razlika između grupa. Međutim, primena ovog metoda u analizi DT-MR nosi značajna ograničenja zbog mogućih artefakata i gubitka informacija u preprocesingu.

- Pristup zasnovan na regionima od interesa (ROI)

Pristup zasnovan na ROI omogućava identifikaciju razlika između grupa ispitanika u predefinisanom regionu mozga, te se koristi u svrhu potvrde nalaza izvedenih iz prethodnih analiza (npr. VBA). Glavno ograničenje je nemogućnost da se promene pripisu određenom traktu u

regionima koje sadrže dva ili više snopova bele mase. Takođe, manuelno definisanje ROI za celu dužinu trakta je teško izvodivo, a takođe je visoka varijabilnost FA među različitim ispitivačima i u više merenja istog ispitivača.

- Merenja specifična za trakt

Omogućava ispitivanje razlika među grupama u okviru specifičnog trakta. Ovaj pristup prevazilazi izvesna ograničenja VBA i ROI pristupa – bolja je anatomsko lokalizacija pojedinih traktova, analizira se gotovo čitava dužina snopa, a i dalje postoje problemi vezani za početak merenja koji zavisi od ispitivača kao i za ispitivanja mesta gde se različita vlakna susreću ili ukrštaju. TSM meri vrednosti anizotropije u regularnim intervalima duž rekonstruisanog trakta, te može da proceni postojanje mikrostrukturnih promena u okviru definisanog trakta.

U PB je DT MR korišćen u mnogim studijama. Pokazano je da kognitivno očuvani pacijenti sa PB već u ranim fazama bolesti pokazuju diskretne izmene u beloj masi u nigrostrijatnim projekcijama, u frontalnim regionima uključujući premotornu areu, kao i u corpus callosumu.<sup>156</sup> Ove promene prethode atrofiji koja u kasnijim fazama može biti vidljiva na konvencionalnom MR snimanju, posebno u olfaktornim traktovima.<sup>161</sup> Oštećenje bele mase je postulirano kao mogući supstrat kognitivnog oštećenja u PB. U velikoj studiji pacijenata obolelih od PB koji nisu imali demenciju pokazano je da je oštećenje bele mase izraženije sa većom težinom bolesti i povezano sa stepenom globalnog kognitivnog oštećenja.<sup>162</sup> Druge studije su pokazale da oboleli od PB koji imaju blagi kognitivni poremećaj pokazala je zahvaćenost corpus callosuma, cinguluma i velikih asocijativnih traktova bele mase.<sup>163</sup> Takođe, nosioci mutacija u genu za glukocerebrozidazu su imali oštećenje bele mase koje je uključivalo interhemisferične, frontalne kortikokortikalne i parahipokampalne traktove, što delimično može biti u vezi i sa kliničkim manifestacijama u kojima je zastupljeno kognitivno oštećenje.<sup>164</sup>

## 5) Funkcionalne MR tehnike

Funkcionalna magnetna rezonanca u mirovanju (eng. “*resting-state*” – dalje RS-fMR) je široko korišćen pristup koji omogućava ispitivanje razlika u neuralnim krugovima između grupa ispitanika bez potencijalnih konfundirajućih faktora koji bi dolazili od uspeha pri izvođenju zadatka i efekata vežbe i navike. Moguća su dva pristupa: zasnovan na regionu od interesa (ROI) i nezavisna analiza komponenta (eng. *independent component analysis* dalje ICA).<sup>165</sup> ROI metod

je zasnovan na modelu, izveden iz hipoteze, gde se region koji se koristi kao “seme” bira a priori, a rezultujuća mapa funkcionalne konektivnosti se generiše na osnovu temporalnih korelacija između regiona koji je korišćen kao seme i ostalih regiona mozga.<sup>166</sup> ICA je slobodan pristup, koji je vođen podacima, u kome se podaci o celom mozgu dekomponuju na prostorno udaljene klastere (komponente), koji ispoljavaju slično temporalno ponasanje. Ovaj pristup je koristan kada nema specifične hipoteze o tome koji deo mozga je zahvaćen poremećajem.<sup>167</sup>

RS-fMR je posebno korisna u PB; obzirom da motorni deficiti i pridruženi komorbiditeti, kao što je apatija, mogu uticati na aktivno angažovanje u kompleksnim motornim ili kognitivnim zadacima koji su potrebni da bi se uradila fMR vezana za zadatak. U nedavnoj studiji RS-fMR je uspešno korišćena da diskriminiše obolele od PB i zdrave kontrole.<sup>168</sup>

U studijama koje su kod obolelih od PB ispitivale kortikostrijatne-talamokortikalne krugove pokazale su izmene u odnosu na zdrave kontrole, ali su nalazi bili nekonzistentni, u smislu da je bilo znakova i povišene i snižene konektivnosti. Sa većom sigurnošću pokazano je da levodopa indukuje spacijalno remapiranje kortikostrijatne konektivnosti kod obolelih od PB na hroničnoj terapiji, sugerišući da kliničko poboljšanje koje pacijenti imaju na primenu terapije može biti povezano sa dopaminergičkom modulacijom funkcionalne konektivnosti.<sup>169</sup>

Manji broj studija je ispitivao RS-fMR drugih mreža mozga, van kortikostrijatnih krugova. Pokazana je smanjena RS aktivnost osnovne mreže (eng. “*default mode network*” - dalje DMN) koja je bila povezana sa kognitivnim oštećenjem.<sup>170</sup> Takođe, pokazana je i povezanost između smanjene RS fMR konektivnosti regiona ventralne i dorzalne mreže pažnje i pojave vizuelnih halucinacija.<sup>171</sup>

## 2. CILJEVI

1. Ispitati učestalost PKI kod obolelih od PB kao i demografske, kliničke, psihijatrijske i kognitivne karakteristike obolelih od PB koji su razvili PKI u poređenju sa onim pacijentima koji nisu razvili ove poremećaje.

2. Ispitati strukturne, morfološke karakteristike sive i bele mase mozga obolelih od PB koji imaju PKI putem metoda multimodalnog MR pregleda mozga kao i funkcionalne karakteristike primenom RS-fMR u poređenju sa obolelim od PB koji nemaju PKI i zdravim kontrolama.

3. Ispitati strukturne, morfološke karakteristike sive i bele mase mozga obolelih od PB koji imaju punding putem metoda multimodalnog neuroslikanja (MR pregleda mozga) kao i funkcionalne karakteristike primenom funkcionalne MR mozga u mirovanju u poređenju sa obolelim od PB koji nemaju PKI i zdravim kontrolama.

### 3. MATERIJAL I METODE

Studija se odvijala u sledećim institucijama: Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Univerzitet u Beogradu, gde je obavljena regrutacija pacijenata i zdravih kontrola, kliničko i neuropsihološko ispitivanje pacijenata i akvizicija MR snimaka endokranijuma, i Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija gde je obavljena analiza MR snimaka endokranijuma, u periodu od maja 2012. godine do septembra 2016. godine. Istraživanje je obavljeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i uz dobijanje dozvole Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Celokupno istraživanje obuhvatalo je dve faze koje se metodološki razlikuju. Prvi deo je bila studija preseka sa ciljem utvrđivanja prisustva jednog ili više poremećaja kontrole impulsa kod PB pacijenata, procene njihove učestalosti u ispitivanoj PB populaciji i utvrđivanja osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika. Nakon identifikacije pacijenata sa ovim poremećajima pristupili smo drugoj fazi u kojoj je korišćen dizajn studije slučajeva i kontrola, a u cilju utvrđivanja detaljnih kliničkih i neuroradioloških karakteristika povezanih sa PKI.

#### a. PACIJENTI I KLINIČKA ISPITIVANJA

##### Studija preseka

Studijsku grupu su činili konsektivni ambulantni bolesnici Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije kojima je dijagnostikovana Parkinsonova bolest. Uključni kriterijumi su bili:

1. Pristanak bolesnika za učešće u studiji
2. Dijagnoza Parkinsonove bolesti prema kriterijumima Britanske Banke mozгова (uz napomenu da pozitivna porodična anamneza nije korišćena kao isključni kriterijum)
3. Stabilna antiparkinsona terapija u prethodnih 2 meseca
4. Odsustvo drugih neuroloških, psihijatrijskih ili teških somatskih oboljenja

Isključni kriterijumi za prvu fazu istraživanja su bili:

1. Odbijanje pacijenta da učestvuje u studiji
2. Prisustvo poznatih uzroka sekundarnog parkinsonizma
3. Novodijagnostikovani pacijenti kod kojih još uvek nije započeta dopaminergička terapija i pacijenti koji su u fazi titracije terapije.
4. Prisustvo značajnog kognitivnog oštećenja (MMSE skor manji od 24 ili dijagnoza demencije prema DSM IV kriterijumima)
5. Teška motorna onesposobljenost bolesnika (Hoehn i Yahr stadijum 5)
6. Ranija terapija neurolepticima
7. Prisustvo drugih teških neuroloških, psihijatrijskih i/ili somatskih oboljenja

Uključeni bolesnici su prošli kroz ispitivanje koje je obuhvatilo uzimanje anamneze, klinički pregled i primenu sledećih kliničkih upitnika i skala:

- a. Demografske karakteristike, kliničke karakteristike i aktuelna terapija prema posebno pripremljenom semistrukturisanom upitniku
- b. Faktori rizika za PKI takođe prema semistrukturisanom upitniku
- c. Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti (UPDRS) <sup>172</sup>
- d. Hoehn i Yahr stadijum bolesti <sup>173</sup>
- e. Upitnik za detekciju DDS-a <sup>103</sup>
- f. Mini-mental skala<sup>174</sup> (MMSE)
- g. Skala za procenu frontalnih funkcija<sup>175</sup> (eng. *Frontal Assessment battery*, dalje FAB)
- h. Hamiltonova skala depresije <sup>176</sup>
- i. Skala apatije <sup>177</sup>
- j. Hamiltonova skala anksioznosti <sup>178</sup>
- k. Baratova skala za procenu impulsivnosti <sup>179</sup>
- l. Revidirani upitnik za opsivno-kompulsivne simptome <sup>180</sup>
- m. Upitnik za impulsivno-kompulsivne poremećaje u Parkinsonovoj bolesti- Skala ocenjivanja <sup>181</sup> (eng. *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale*, dalje QUIP-RS)
- n. Punding skala <sup>102</sup>

Ovaj deo ispitivanja obuhvatio je 320 bolesnika kod kojih je detaljnim kliničkim pregledom razmotreno postojanje kriterijuma za postavljanje dijagnoze nekog od poremećaja kontrole impulsa, a prema kriterijumima koji su navedeni u uvodu, i to prema DSM IV kriterijumima za one PKI za koje su oni definisani, odnosno prema operativnim kriterijumima za ostale PKI i impulsivno-kompulsivna ponašanja.<sup>95, 102, 103, 114, 122</sup>

### **Studije slučajeva i kontrola**

Svi bolesnici kod kojima je dijagnostikovano PKI, su razmotreni kao kandidati da uđu u drugu fazu ispitivanja, dok su ostali bolesnici razmotreni kao mogući kontrolni pacijenti oboleli od PB ali bez PKI, obzirom da je drugi deo istraživanja predstavljao studiju slučajeva i kontrola. Isključni kriterijumi za ovaj deo ispitivanja su bili: odbijanje ispitanika da učestvuje u studiji i postojanje kontraindikacija za snimanje magnetnom rezonancom. Tri pacijenta su isključena zbog tehnički nezadovoljavajućih snimaka magnetnom rezonancom usled artefakta kretanja. Drugi deo istraživanja je sproveden kroz tri celine, gde smo inicijalno želeli da detaljno ispitamo neuroradiološke korelate poremećaja kontrole impulsa kao grupe, a potom smo izdvojili ciljano pacijente sa pundingom, kako bismo uvideli njihove specifičnosti.

#### **1. *Strukturne i funkcionalne karakteristike PKI u PB***

U ovaj deo ispitivanja uključeno je 35 bolesnika kojima je u prvom delu ispitivanja dijagnostikovano poremećaj kontrole impulsa i 50 bolesnika selektovanih iz iste grupe kod kojih je isključeno prisustvo bilo kog PKI. Bolesnici bez PKI su tako selektovani da nije bilo razlike u odnosu na bolesnike sa PKI po starosti, polu, edukaciji, starosti na početku bolesti, trajanju bolesti, strani na kojoj je bolest počela, Hoehn i Yahr stadijumu, motornoj onesposobljenosti mereno UPDRS skalom (motorno ispitivanje), kao ni po kognitivnom statusu. Za sve ispitanike izračunata je levodopa ekvivalentna dnevna doza prema prihvaćenoj formuli.<sup>182</sup> Svi ispitanici koji su imali poremećaj kontrole impulsa su ispunili QUIP-RS upitnik. Pored ovoga, regrutovano je 50 zdravih kontrola iz postojeće baze koju poseduje Klinika za neurologiju a koje su prikupljene među zaposlenima Klinike i supružnicima pacijenata.

Dodatni isključni kriterijumi za ovaj deo istraživanja su bili: 1) oboljenje ili upotreba supstanci koji bi uticali na kognitivno ispitivanje 2) druge teške sistemske, psihijatrijske i



neurološke bolesti 3) drugi uzroci fokalnog ili difuznog oštećenja mozga koji se mogu detektovati rutinskim MR snimanjem; 4) pacijenti sa specifičnim stanjima koja se mogu sresti u PB: teške vizuelne halucinacije i psihoza, major depresija, opsesivno kompulsivni poremećaj i bipolarni poremećaj; 5) svi uključeni pacijenti su morali biti na stabilnoj terapiji bar dva meseca unazad.

Neuropsihološko testiranje je uključilo procenu:

a) globalnog kognitivnog funkcionisanja pomoću Addenbrookovog kognitivnog ispitivanja–revidirane verzije (ACE-R);<sup>183</sup>

b) kratkotrajne i dugotrajne verbalne memorije upotrebom Rey testa auditornog verbalnog učenja, <sup>184</sup> ACE-R supskora za pamćenje; <sup>183</sup>

c) jezičke sposobnosti pomoću ACE-R supskora za jezik; <sup>183</sup>

d) egzekutivnu funkciju i radnu memoriju pomoću fonemske <sup>185</sup> i kategorijalne <sup>186</sup> fluentnosti; ACE-R supskora za fluentnost; <sup>183</sup> Testa uređivanja cifara<sup>187</sup> i raspona cifara-unazad iz Wechslerove skale.;

e) pažnju pomoću ACE-R orijentacija i ACE-R pažnja supskorova, <sup>183</sup> kao i raspona cifara-unapred iz Wechsler skale inteligencije odraslih; <sup>188</sup>

f) vizuo-spacijalne sposobnosti primenom ACE-R vizuospacijalnog supskora. <sup>183</sup>

## **2. Morfometrija sive mase i ispitivanje uloge habenule i amigdale u pundingu u PB**

U ovom delu ispitivanja učestvovalo je 52 bolesnika identifikovanih u prvom, presečnom, delu studije. Među njima, 22 bolesnika su imala punding, dok je 30 bolesnika selektivno među onima kod kojih je isključeno postojanje bilo kog poremećaja kontrole impulsa prema važećim kriterijumima, onako kako su gore navedeni, a bazirano na sveobuhvatnom kliničkom intervjuu koji je uključio intervjuisanje i osoba koje vode brigu o pacijentima, kada je bilo nesigurnosti u razgovoru sa pacijentom.

Sproveli smo intervju koji je posebno dizajniran za postavljanje dijagnoze pundinga, <sup>102</sup> a koga čine dva dela. Prvi deo predstavlja 7 pitanja sa dihotomnim odgovorima gde je potreban potvrđan odgovor na sva postavljena pitanja kako bi se uspostavila dijagnoza pundinga. Drugi deo čini skala za punding kojom se procenjuje težina pundinga, a čini je zbir ukupnog broja sati potrošenih na punding dnevno i zbir poena na ostalim pitanjima koji se odnose na ozbiljnost simptoma pundinga. U grupi obolelih od PB PKI smo, osim bolesnika koji su imali bilo koji poremećaj kontrole impulsa, isključili i sve one bolesnike koji su imali supsindromska ponašanja slična pundingu (sve sa bar jednim pozitivnim odgovorom na Skali za punding). Ovi bolesnici su selektovani tako da se ne razlikuju od pacijenata sa pundingom po svim principima navedenim za prethodni deo studije, a posebno smo vodili računa i da nema razlika kada je u pitanju levodopa ekvivalentna dnevna doza i levodopa ekvivalentna dnevna doza dopaminskih agonista. Svi pacijenti su bili na stabilnoj dopaminergičkoj terapiji bar dva meseca unazad i ispitani su tokom „on“ stadijuma. U ovaj deo ispitivanja smo uključili i 30 zdravih kontrola, regrutovanih i ispitvanih po istom principu kao što je gore navedeno. Kod zdravih kontrola isključeno je postojanje poremećaja kontrole impulsa kliničkim razgovorom.

Isključni kriterijumi za ovaj deo istraživanja su bili: 1) oboljenje ili upotreba supstanci koji bi uticali na kognitivno ispitivanje 2) druge teške sistemske, psihijatrijske i neurološke bolesti 3) drugi uzroci fokalnog ili difuznog oštećenja mozga koji se mogu detektovati rutinskim MR snimanjem; 4) pacijenti sa specifičnim stanjima koja se mogu sresti u PB: teške vizuelne halucinacije i psihoza, major depresija, opsesivno kompulsivni poremećaj i bipolarni poremećaj.

Kod svih pacijenata i zdravih kontrola sprovedeno je neuropsihološko ispitivanje po istom protokolu koji je gore naveden. Pored navedenog, u ovaj deo istraživanja smo uključili i dodatne testove egzekutivnih funkcija: Test crtanja traga-A <sup>189</sup> i Stroop test. <sup>190</sup>

### **3. Mikrostrukturno oštećenje traktova bele mase kod pacijenata sa pundingom u PB**

U ovaj deo istraživanja uključili smo 21 bolesnika sa pundingom iz prethodnog dela studije, 28 bolesnika bez poremećaja kontrole impulsa i 28 zdravih kontrola. Kod svih bolesnika i zdravih kontrola sprovedeno je kliničko i neuropsihološko testiranje po istom principu i uslovima kao što je gore navedeno.

## b. AKVIZICIJA MR SNIMAKA

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

- a) Dual-eho turbo spin eho [SE] (vreme repeticije [TR]=3125 ms, eho vreme [TE]=20/100 ms, eho dužina voza=6, 44 aksijalna preseka, debljina=3 mm bez praznina, veličina matriksa =256×247, polje pregleda [FOV]=240×232 mm<sup>2</sup>);
- b) Trodimenzionalni (3D) sagitalni T1-opterećeni Turbo Field Echo (TFE) (smer frekvence=anterioro-posteriori; TR=7.1 ms, TE=3.3 ms, vreme inverzije [TI]=1000 ms, ugao nagiba=8°, veličina matriksa=256×256x180 [inferior-superior, anterior-posterior, levo-desno], FOV=256×256 mm<sup>2</sup>);
- c) Pulsni gradient SE pojedinačni udar eho-planarni (TR=6715 ms, TE=86 ms, ugao nagiba=90°, veličina matriksa=112×110, FOV=224×220 mm<sup>2</sup>; 50 aksijalnih preseka, debljina=2.6 mm bez praznina), sa difuzijom-kodiranim gradijentima primenjenim u 65 nekolinearnih smerova, izabranih kao standardni za skener (b faktor= 1000 s/mm<sup>2</sup>; sedam proseka). Maksimalna amplituda difuzionih gradijenata je bila 33 mT/m i navoj za glavu sa multiplim kanalima je korišćen za recepciju signala
- d) Gradijent-eho imidžing (GRE) eho planarni imidžing (EPI) sekvence za funkcionalni MR u mirovanju (RS fMR); (TR=3000 ms, TE=35 ms, ugao nagiba=90°, FOV=240 x 240 mm<sup>2</sup>; veličina matriksa=128x128, debljina preseka=4 mm, 200 setova od 30 contigualnih aksijalnih preseka). Ukupno vreme akvizicije RS fMR je bilo oko 12 min. Pacijenti su instruirani da miruju, da drže oči zatvorene i da ne razmišljaju ni o čemu posebno.

### c. ANALIZA MR SNIMAKA

MR analiza je obavljena u Neuroimaging Research Unit, Scientific Institute San Raffaele, Milano, Italija. Prisustvo hiperintenziteta u beloј masi je identifikovano na DE sekvenci. Opterećenje lezijama bele mase je izmereno koristeći Jim softverski paket (Version 5.0, Xinapse Systems, Northants, UK; <http://www.xinapse.com>) i isključeni su ispitanici sa volumenom promena većim od 3000mm<sup>3</sup>.

#### Siva masa

***Merenje debljine korteksa.*** Rekonstrukcija korteksa i procena debljine korteksa je obavljena na 3D T1 – opterećenim snimcima koristeći FreeSurfer softver za analizu, verzija 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).<sup>191</sup> Posle registracije u Talairach prostor i normalizacije intenziteta procesa uključuje automatsko “skidanje” lobanje koja uklanja ekstracerebralne strukture, cerebelum i moždano stablo, koristeći hibridni metod kombinovanja “watershed” algoritama i deformabilnih modela površine. Snimci su zatim pažljivo provereni za prisustvo grešaka pri “uklanjanju” lobanje i segmentirani na sivu masu, belu masu i cerebrospijalnu tečnost. Potom, cerebralne hemisfere su razdvojene i supkortikalne strukture su odvojene od kortikalnih komponenti. Granica sive i bele mase je podeljena i površina deformisana prateći gradijente intenziteta kako bi se optimalno postavile granice bela masa/siva masa i siva masa/cerebrospijalna tečnost i tako se dobile površina bele mase i pijalna površina.<sup>192</sup>

Rezultati procedure segmentacije su ispitane vizualno, i, ako je bilo potrebno, editovane manuelno koristeći kontrolne tačke. Potom, inflacija površine i registracija u sferičnom atlasu je sprovedena i korteks je podeljen u 34 regiona po hemisferi, bazirano podacima o strukturi girusa i sulkusa, kako je opisano od strane Desikana i kolega<sup>193</sup>. Konačno, debljina korteksa je procenjena kao prosečna najkraća udaljenost između granice bele mase i pijalne površine.

***Volumetrija regiona od interesa (ROI).*** FMRIB’s integrisani alat sa registraciju i segmentaciju (FIRST) u FSL-u (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/first>) je primenjen na 3D T1- opterećenim sekvencama i korišćen da se automatski segmentira siva masa ROI za koje je poznato da učestvuju u motornoj kontroli i emotivnim procesima – nc. caudatus, globus pallidus, putamen, talamus, hipokampus i amigdala obostrano. Ishod segmentacije je vizuelno ispitan za prisustvo

grešaka. Volumeni od interesa su ekstrahovani i normalizovani prema intrakranijalnom volumenu svakog pojedinačnog učesnika.

### **Bela masa**

Difuzijom-opterećene sekvence (DWI) su oslobođene lobanje pomoću alata koji je implementiran u FSL-u pod nazivom *Brain Extraction Tool* (BET) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>). DWI sekvence su potom korigovane za distorzije izazvane vrtložnim strujama i pokretima koristeći implementaciju algoritma kako je ranije opisano.<sup>194</sup> ([http://white.stanford.edu/newlm/index.php/DTI\\_Preprocessing#dtiRaw\\_Preprocessing\\_Pipeline](http://white.stanford.edu/newlm/index.php/DTI_Preprocessing#dtiRaw_Preprocessing_Pipeline)) Ovaj korak korekcije kombinuje kruto-telo 3D korekciju pokreta (6 parametara) sa uključenom nelinearnom osnovom (8 parametara) bazirano na modelu očekivanih distorzija vrtložnih struja. Difuzioni tenzor (DT) je procenjen na “voksel-po-voksel” principu koristeći DTIfit toolbox, deo FMRIB Diffusion Toolbox u okviru FSLv4.1.7 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) kako bi se dobile mere frakcione anizotropije (FA), i mape srednje (MA); aksijalne (axD) i radijalne (radD) difuzivnosti.

**Traktografija.** “Semena” za traktografiju za cingulatni snop (ceo trakt i parahipokampalni trakt), corpus callosum (ceo trakt, genu, telo i splenium), tractus longitudinalis superior i inferior, fasciculus uncinatus, tractus corticospinalis, tractus pedunculopontinus su definisani u *Montreal Neurological Institute* nativnom prostoru na FA obrascu obezbeđenom u FSLu, prema prethodno ustanovljenoj proceduri.<sup>195</sup> Praćenje vlakana je obavljeno u nativnom DT MR prostoru koristeći algoritam probabilističke traktografije koji je implementiran u FSL (*probtrackx*). Za svaki trakt, izračunate su prosečne FA, MD, ax Di radD u nativnom prostoru.

### **Funkcionalna MR u mirovanju**

#### ***Funkcionalna MR u mirovanju zasnovana na slobodnom pristupu***

Analiza funkcionalne MR u mirovanju je sprovedena FSLa (FSLv5.0, dostupan na <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Preprocessing je sproveden uz pomoće FEAT<sup>196 197</sup> i uključivao je: (i) uklanjanje prva četiri volumena kako bi se dozvolila ekvilibracija signala (ii) korekcija pokreta glave pomoću repozicije volumena ka srednjem volumenu uz pomoć MCFLIRT; (iii) globalna 4D

prosečna normalizacija intenziteta; and (iv) prostorno glačanje (5 mm FWHM). Potom smo primenili ICA-AROMA (automatsko uklanjanje artefakata pokreta zasnovano na analizi nezavisnih komponenti)<sup>198</sup> sa ciljem da se identifikuju one nezavisne komponente koje predstavljaju artefakte vezane za pokrete. Ovaj metod kalkuliše set prostornih i vremenskih diskriminativnih karakteristika i, u skladu sa njima, koristi klasifikaciono procedure da registruje nezavisne komponente koje predstavljaju artefakte pokreta. Specifično, ove karakteristike evaluiraju prostorna preklapanje svake komponente sa ivicama mozga i cerebrospinalnom tečnošću, i učestalost sadržaja i temporalne korelacije sa repositionim parametrima vremenske serije nezavisnih komponenti. Najzad, nezavisne komponente klasifikovane kao vezane za pokret se uklanjaju iz seta podataka funkcionalne MR pomoću linearne regresije.

Rezultujući funkcionalni MR set se potom filtrira sa visokim prolazom (cut-off frekvenca od 0.01 Hz) i koregistruje na ispitanikov 3D T1 TFE snimak koristeći na granicama zasnovanu registraciju koja je implementirana u FLIRT.<sup>199 200</sup> Potom se rezultat transformiše u MNI152 standardni prostor sa 4 mm izotropnom rezolucijom koristeći nelinearnu registraciju kroz FNIRT.<sup>201</sup>

Preprocesuirani funkcionalni MR podaci koji sadrže 196 vremenskih tačaka za svakog pacijenta su vremenski konkatenerirani za sve ispitanike kako bi se kreirao jedinstveni 4D set podataka. Ovaj set podataka funkcionalne MR je potom dekomponovan u nezavisne komponente sa slobodnom procenom za broj komponenti koristeći MELODIC (Multivarijatna Eksporatorna Linearna Optimizovana Dekompozicija u Nezavisne komponente)<sup>202</sup> Kako bi se identifikovale temporalna dinamika i prostorne mape vezane za svaku grupu nezavisnih komponenti, a specifične za ispitanika primenjena je dualna regresiona analiza.<sup>203</sup> Među grupnim prostornim mapama nezavisnih komponenti, selektovane su nezavisne komponente od interesa (standardna (“default mode”) mreža, vizuelna, senzomotorna, leva i desna frontoparijetalna mreža) vizuelnom inspekcijom, bazirano na prethodnoj literaturi.<sup>204</sup> Potom je sprovedena procedura dualne regresije koja podrazumeva: (a) upotrebu odabrane grupne prostorne mape nezavisnih komponenti u linearnom modelu podešenom (prostorna regresija) prema fMR setu podataka pojedinačnih ispitanika; i (b) upotrebu ovih vremenskih matrica koje su unete u linearni model podešen (temporalna regresija) prema pridruženom fMR setu podataka da bi se procenile prostorne mape specifične za ispitanike.

### ***Funkcionalna MR zasnovana na “semenu” od interesa***

***Definisanje “semena” i određivanje njihovih volumena.*** Habenula je definisana bilateralno u *Montreal Neurological Institute* (MNI) prostoru na šest konsektivnih koronarnih preseka T1 1x1x1mm obrasca (za svaku stranu, od  $y=\pm 22$  do  $y=\pm 27$ ) koji je obezbeđen u FSLu, prema prethodno ustanovljenoj proceduri.<sup>205</sup> Zatim, semena habenula su prebačena u nativni T1 prostor kroz linearne i nelinearne transformacije. Primenjen je alat *FMRIB’s Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST)* u FSLu (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/first>) na nativne 3D T1 sekvence i iskorišćen da bi se automatski segmentirala amigdala bilateralno. Volumeni habenula i amigdala bilateralno su dobijeni i normalizovani prema ukupnom intrakranijalnom volumenu učesnika.

***Preprocessing funkcionalne MR u mirovanju.*** Procesuiranje podataka za RS fMR je sprovedeno pomoću FMRIB softverske biblioteke (FSLv5.0). Prvo, T1 snimci su oslobođeni lobanje uz pomoć *Brain Extraction Tool* i segmentirani na sivu masu, belu masu i cerebrospinalnu tečnost koristeći *FMRIB’s Automated Segmentation Tool*. Rezultujuće slike su registrovane u nativni prostor RS-fMR svakog ispitanika kroz linearnu transformaciju sa 7 stepeni slobode koristeći *FMRIB’s Linear Image Registration Tool*. Prva četiri volumena su uklonjena za svakog ispitanika kako bi se postigla kompletna stabilizacija magnetnog signala. Zatim, individualni fMR snimci su procesuirani koristeći MELODIC (Multivariatna Eksploratorna Linearna Optimizovana Dekompozicija u nezavisne Komponente; verzija 3.10; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic/>).<sup>202</sup> Primenjena je sledeća standardni FSL tok za preprocessing: (1) korekcija pokreta koristeći MCFLIRT; (2) vremensko filtriranje visokog prolaza (niža frekvencija: 0.01 Hz); (3) prostorno glačanje (Gaussian Kernel FWHM 6 mm); (4) jednokratna nezavisna analiza komponenata (ICA). Rezultujuće nezavisne komponente su ispitane vizuelno radi analize spacijalnih obrazaca i temporalnih karakteristika, i one koje su se mogle pripisati pokretima glave, fiziološkoj “buci” ili fluktuacijama cerebrospinalne tečnosti su uklonjene iz originalnog seta, koristeći “*fslregfilt*” alat.

***Analiza funkcionalne MR u mirovanju zasnovane na “semenu” od interesa.*** Analiza je sprovedena koristeći dvostepenu regresionu analizu implementiranu u FMRIB softversku biblioteku (FSLv5). Prvo, vremenske serije bele mase, cerebrospinalne tečnosti i volumeni celog mozga u mirovanju su ekstrahovani iz preprocesovanih podataka i njihovi efekti su regresirani koristeći

*FMRI Expert Analysis Tool*. Bilateralna habenula i amigdala, kao semena od interesa su registrovana u RS fMR nativni prostor svakog ispitanika kroz individualni T1 snimak koristeći 12 DOF linearnu transformaciju. Za regione od interesa (ROI) su izračunate srednje vremenske serije. Kao što je prethodno sugerisano, 18-20 svih ROI vremenskih serija su unete kao regresori u isti generalni linearni model i ortogonalizovani imajući u vidu svaki preostali prema Gram Schmidt procesu implementiranom u FSL. Imajući u vidu da ove ROI pripadaju istoj kortikostrijatnoj mreži, ortogonalizacija je sprovedena da bi se obezbedilo da njihove vremenske serije odražavaju njihovu jedinstvenu varijansu, kako bismo bili sigurni da ovaj pristup ne dovodi do potcenjivanja funkcionalne konektivnosti usled uklanjanja zajedničke varijanse ili artifactualnog generisanja negativnih korelacija.<sup>206</sup> Ishod ovog koraka je reprezentovan mapama na nivou svakog pojedinačnog ispitanika koje prikazuju pozitivno i negativno prediktovane voksele za svaki regresor. Zatim su mape na nivou svakog pojedinačnog ispitanika registrovane u MNI standardni obrazac kroz linearnu transformaciju sa 12 stepeni slobode.



## d. STATISTIČKA ANALIZA

### Studija preseka

Kontinuirane varijable sa normalnom raspodelom su upoređene između grupa koristeći Studentov t-test za nezavisne uzorke odnosno Mann-Whitney U test ukoliko raspodela nije bila po tipu normalne. Za ispitivanje normalnosti distribucije podataka korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Kategorijalne varijable su upoređene između grupa koristeći Hi kvadrat test ili Fišerov test tačne verovatnoće. Logistička regresiona analiza je upotrebljena kako bi se utvrdilo postojanje povezanosti između demografskih i kliničkih varijabli (nezavisne varijable) i prisustva ili odsustva dijagnoze nekog od PKI (zavisna varijabla). Sve statistički značajne varijable koje su bile povezane sa dijagnozom PKI su unete u multivarijantni logistički regresioni model kako bi se procenio njihov nezavisni doprinos (IBM SPSS Statistics Version 20.0). Analize su ograničene na  $p < 0,05$ .

### Studije kontrola i slučajeva

Kontinuirane varijable su upoređene između grupa koristeći ANOVA modele, dok su kategorijalne varijable poređene koristeći Hi kvadrat test ili Fišerov test tačne verovatnoće (IBM SPSS Statistics Version 20.0). Analize su ograničene na  $p < 0,05$  i korigovane za multipla poređenja uz pomoć “stepena lažnog otkrivanja” (eng. *false discovery rate* - FDR).

*Strukturni podaci za belu i sivu masu.* Prosečne mere debljine korteksa, DT mere traktova bele mase i volmeni i DT mere regiona od interesa sive mase su poređene među grupama koristeći ANCOVA modele sa starošću kao kovarijatom i koristeći FDR korekciju za multipla poređenja. Tamo gde je navedeno su sprovedene i analize dodajući skorove na skalama depresije i apatije kao dodatne kovarijate.

*Funkcionalna konektivnost u mirovanju – zasnovana na slobodnom pristupu.* Nakon dualne regresije, prostorne mape svih ispitanika su kolektovane u jedan 4D fajl za svaku originalnu nezavisnu komponentu. Ispitivane su dve vrste razlika u konektivnosti među grupama: razlike unutar i među mrežama od interesa (DMN, primarna vizuelna, senzomotorna, leva i desna frontotemporalna mreža) u mirovanju koje su dobijene uz pomoć MELODIC (jedan 4D fajl za svaku originalnu nezavisnu komponentu). Primenjena je “*Family-wise error*” (FWE) korekcija.

a) Unutar grupna analiza RS mreža: Unutar grupne razlike u konektivnosti u okviru mreža od interesa su sprovedene neparametarskim permutacionim testom (5000 permutacija). Analize su prilagođene za starost ispitanika i za kovarijatu zavisno od vokselu sive mase (4D fajl snimaka sive mase koregistrovanih u RS fMR prostor). Dalje, analize su ograničene u okviru prostornih RS mreža od interesa koristeći binarne maske dobijene postavljanjem praga korespondentnog snimka Z mapa ( $Z > 2.3$ ). Sprovedena je FWE korekcija za multipla poređenja koristeći pojačavanje klastera bez praga i koristeći nivo značajnosti  $p < 0.05$ . Analize su sprovedene koristeći i skorove na skalama depresije ili apatije kao kovarijate.

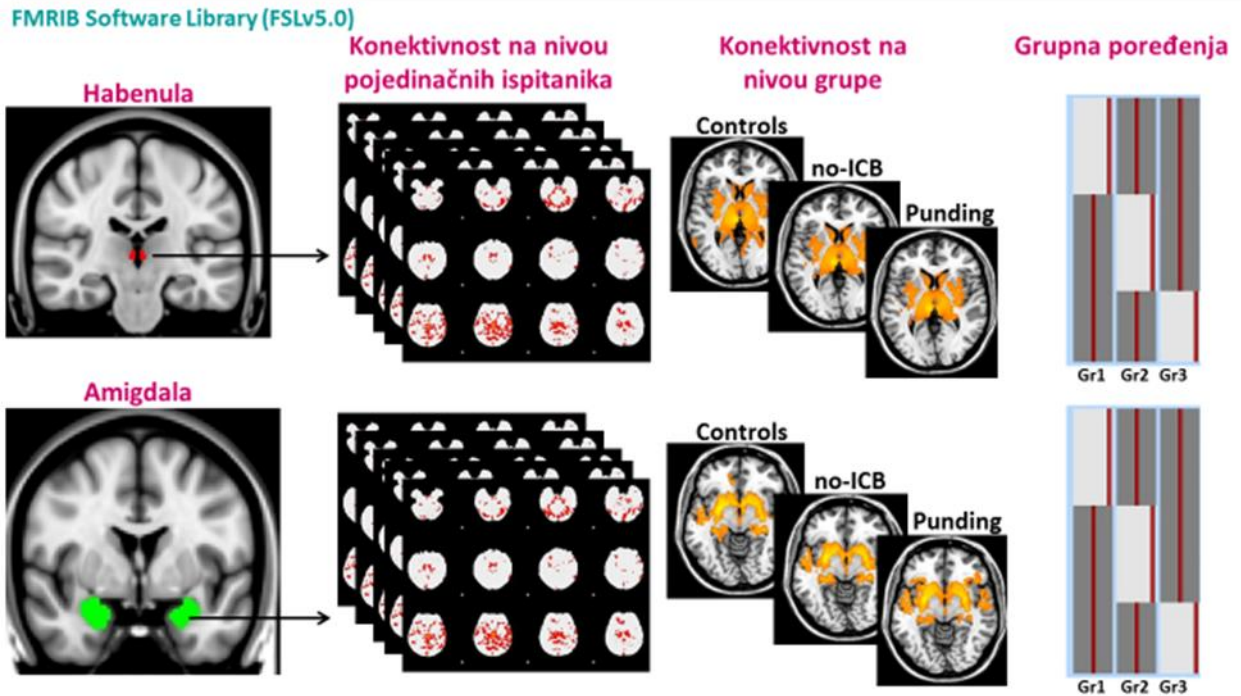
b) Među grupna analiza RS mreža: Da bi se ispitalo da li postoje razlike u konektivnosti među grupama i da li su one povezane sa kliničkim (UPDRS-III, trajanje PB i IKP, QUIP-RS, Hamiltonovom skalom depresije i anksioznosti, Skalom apatije) i kognitivnim karakteristikama (egzekutivnim i vizuo-spacijalnim domenima kao najzahvaćenijim u PB) u grupama obolelih od PB koristili smo FSLNets v0.6 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLNets>). Prvo smo za svakog ispitanika izračunali NxN matriks konektivnosti (gde je N broj čvorova RS mreže), koji sadrži parcijalne korelacije između svakog čvor-vremenska serija para. Individualni matriksi su spojeni po grupama kako bi se oformio 4D matriks za svaku grupu. Na ove matrikse smo primenili multiple regresione modele u FSL-u prilagođavajući za starost kako bi se procenile i razlike u konektivnosti među grupama i kako kliničke odnosno kognitivne karakteristike modulišu konektivnost među svakim parom RS mreža. Primenjena je FWE korekcija.

*Funkcionalna konektivnost u mirovanju – zasnovana na “semenima” od interesa.* Među grupne razlike su testirane koristeći model mešanih efekata (FLAME), pri tome koristeći masku za sivu masu. Korekcije za multipla poređenja su sprovedene na nivou klastera, koristeći Gaussian teoriju nasumičnog polja,  $Z > 2.3$ ; značajnost klastera:  $p < 0.05$ , korigovano.<sup>207</sup> Navedeni koraci u analizi su ilustrovani na slici 3-1.

Korelacije su ispitane koristeći FLAME, kako bi se procenilo postojanje veze između funkcionalne konektivnosti skorova na skali pundinga. Kreirali smo model mešanih efekata koji je uključio mape funkcionalne konektivnosti pacijenata kao zavisnu varijablu i skorove punding skale kao kovarijatu, prilagođavajući za starost ispitanika. Zasebno smo testirali korelacije sa ukupnim

skorom na Punding skali i sa supskorovima (težina pundinga i broj sati utrošenih na punding dnevno).

## MRI analiza/ RS fMRI konektivnost

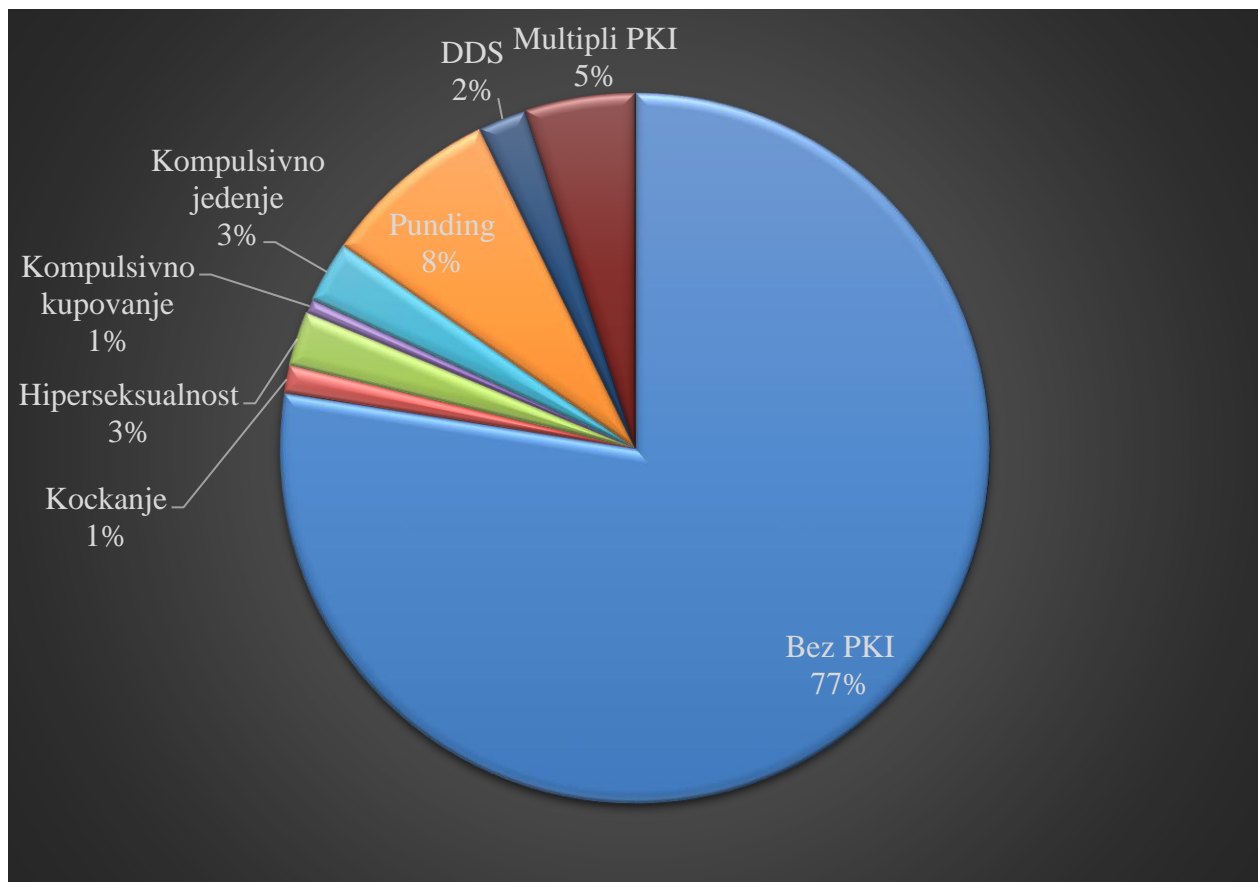


**Slika 3-1** Grafički prikaz postupka određivanja funkcionalne konektivnosti mozga zasnovane na unapred definisanom "semenu" (habenula i amigdale bilateralno)

## 4. REZULTATI

### a. UČESTALOST I KLINIČKE KARAKTERISTIKE POREMEĆAJA KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Ukupno je uključeno 320 bolesnika prosečne starosti 62,6 godina od čega 61,9 % muškaraca, prosečne dužine trajanja bolesti 7,8 godina. U skladu sa uključnim kriterijumima svi bolesnici su bili na antiparkinsonoj terapiji, a većina (71,3%) je koristila dopaminske agoniste u momentu ispitivanja. Detaljne demografske i kliničke karakteristike su date u Tabeli 4-1. Kod 72 (22,5%) ispitana pacijenata je utvrđeno postojanje jednog ili više PKI (u daljem tekstu označeni kao PB-PKI+), pri čemu je 56 (17,5 %) pacijenata imalo izolovani PKI dok je 16 (5%) pacijenata imalo multiple PKI, što je prikazano na grafikonu 4-1. Nijedan PKI nije imalo 77,5% ispitanika (u daljem tekstu označeni kao PB-PKI-)



**Grafikon 4-1** Zastupljenost pojedinih dijagnoza PKI među ispitanicima  
 Skraćenice: PKI: poremećaj kontrole impulsa; DDS: dopamin disregulacioni sindrom

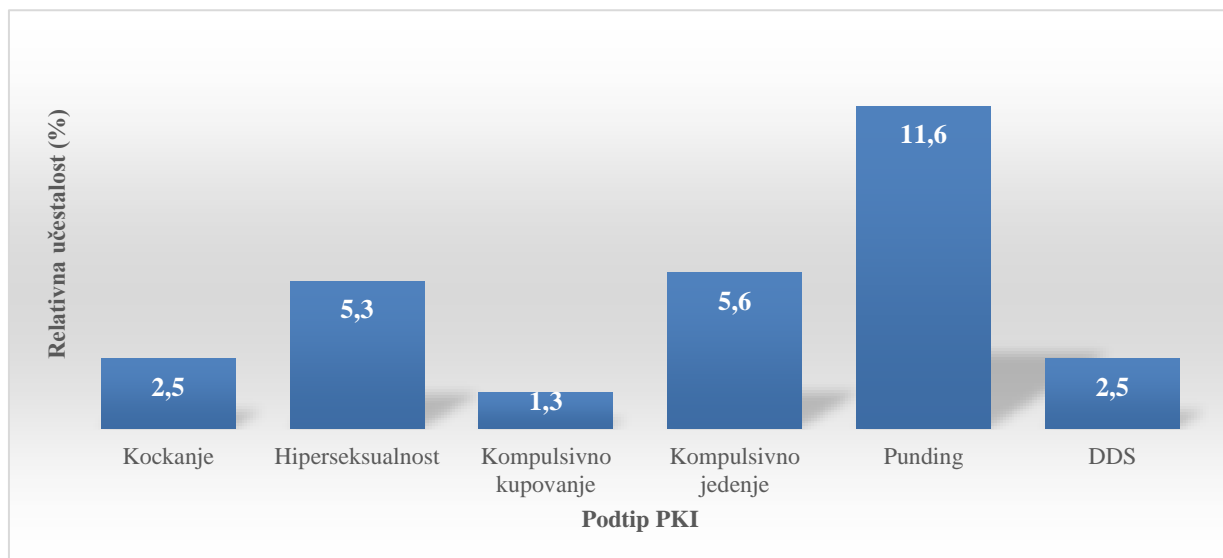
Tabela 4-1 Osnovne demografske i kliničke karakteristike uključenih pacijenata

<b>Broj ispitanika</b>	<b>320</b>
<b>Dijagnoza PKI (N, %)</b>	72 (22,5%)
<b>Muškarci/Žene (Muškarci, %)</b>	198/122 (61,9%)
<b>Starost, godine</b>	62,8 ± 9,5
<b>Obrazovanje, godine</b>	12,2 ± 2,9
<b>Starost na početku bolesti, godine</b>	55,0 ± 10,3
<b>Dužina trajanja PB, godine</b>	7,8 ± 5,7
<b>Asimetričan početak (N, %)</b>	306 (96%)
<b>Desnostrani početak (N, %)</b>	170 (53%)
<b>Motorni fenotip</b>	
Tremorski (N, %)	145 (45,3%)
Akinetsko rigidni (N, %)	151 (47,2%)
PIGD (N, %)	12 (3,8%)
Neodređen (N, %)	12 (3,8%)
<b>Terapija</b>	
<b>Vreme od početka bolesti do započinjanja terapije, meseci</b>	14,5 ± 14,1
<b>Dužina trajanja terapije, meseci</b>	77,9 ± 56,4
<b>LEDD (mg)</b>	747,4 ± 381,8
<b>Koristi DA (N, %)</b>	228 (71,3%)
<b>DA LEDD (mg)</b>	214, 6 ± 163,0
<b>Težina bolesti i komplikacije terapije</b>	
<b>UPDRS-I</b>	2,2 ± 2,0
<b>UPDRS-II</b>	13,5 ± 6,6
<b>UPDRS-III</b>	34,8 ± 18,8
<b>UPDRS-IV</b>	2,9 ± 2,9
<b>H&amp;Y</b>	2,3 ± 0,7
<b>Diskinezije (N, %)</b>	127 (39,8%)
<b>Fluktucije (N, %)</b>	177 (55,5%)
<b>Freezing (N, %)</b>	134 (42,0%)
<b>Halucinacije (N, %)</b>	53 (16,6%)

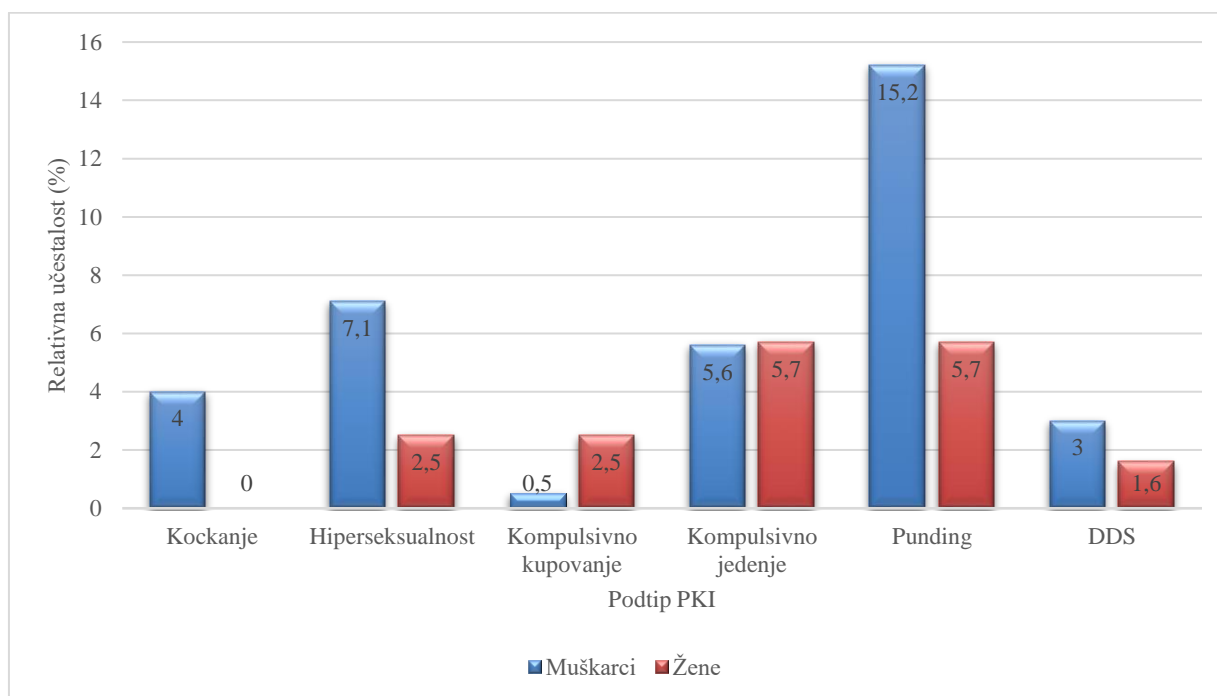
<i><b>Bihevioralne i kognitivne karakteristike</b></i>	
<b>BDI</b>	10,1 ± 8,5
<b>HAMA</b>	5,0 ± 6,2
<b>Skala apatije</b>	14,9 ± 7,3
<b>Skala impulsivnosti</b>	60,2 ± 9,5
<b>Upitnik za OK simptome</b>	11,5 ± 11,2
<b>MMSE</b>	28,2 ± 1,8
<b>FAB</b>	15,1 ± 2,5

Vrednosti označavaju aritmetičku sredinu ± standardna devijacija ili brojeve (učestalosti). Skraćenice: DA=Dopaminski Agonist;; H&Y=Hoehn & Yahr stadijum; PKI=poremećaj kontrole impulsa; PIGD: posturalna nestabilnost-poremećaj hoda; LEDD=Levodopa Ekvivalentna Dnevna Doza; mg=milligrami; PB=Parkinsonova bolest; UPDRS =Unificirana skala za procenu Parkinsonove bolesti; BDI: Bekova skala depresije; DDS=Dopamin Disregulacioni Sindrom; FAB=Baterija za procenu frontalnih funkcija; HAMA=Hamiltonova skala anksioznosti; MMS= Mini Mental Status; OK= opsesivno-kompulsivni; QUIP-RS=Upitnik za impulsivno-kompulsivne poremećaje u Parkinsonovoj bolesti - skala;

Na grafikonu 4-2 je prikazana relativna učestalost pojedinih podtipova PKI među obolelima od PB u momentu kada je ispitivanje sprovedeno, gde se vidi da je najzastupljeniji bio punding, kod 11,6% ispitanika, dok je najređe bilo kompulsivno kupovanje, kod 1,3% ispitanika. Kod 2,5% bolesnika bilo je prisutno patološko kockanje, kod 5,3% hiperseksualnost, kod 5,6% kompulsivno jedenje, a kod 2,5% je dijagnostikovao DDS.



**Grafikon 4-2.** Relativna učestalost podtipova PKI među ispitanicima  
 Skraćenice: PKI: poremećaj kontrole impulsa; DDS: dopamin disregulacioni sindrom



**Grafikon 4-3.** Relativna učestalost podtipova PKI među ispitanicima muškog i ženskog pola  
 Skraćenice: PKI: poremećaj kontrole impulsa; DDS: dopamin disregulacioni sindrom

PB-PKI+ pacijenti su bili češće muškog pola, ranijeg početka bolesti, dužeg trajanja bolesti i duže su bili na antiparkinsonoj terapiji. Takođe, bili su na višoj dnevnoj dozi lekova, izraženo kroz levodopa ekvivalentnu dnevnu dozu (LEDD), ali nije bilo značajne razlike u dnevnoj dozi dopaminskih agonista (LEDD DA). Takođe, nije bilo značajne razlike u učestalosti primene drugih lekova – amantadina i SSRI. PB-PKI+ ispitanici su imali više skorove na UPDRS supskalama koje mere teškoće u aktivnostima dnevnog života i postojanje komplikacija terapije, a imali su i teži stadijum bolesti mereno Hoehn i Yahr skalom. Ipak, nije bilo značajne razlike u težini motornih simptoma bolesti mereno UPDRS skalom – motorni pregled. Takođe, nije bilo razlike u učestalosti pojave pojedinih komplikacija – diskinezija, fluktuacija i halucinacija, a postojao je trend da se freezing ređe javlja kod PB-PKI+ pacijenata, mada nije dostignuta statistička značajnost. Detaljni rezultati su prikazani u Tabeli 4-2.

Pored toga što su PKI bili češći kod muškaraca, i distribucija pojedinih PKI prema polu nije bila ista (Grafikon 4-3). Muškarci su češće patili od patološkog kockanja ( $p=0,026$ ) i pundinga ( $p=0,011$ ), dok nije bilo statistički značajne razlike kada je u pitanju bila hiperseksualnost ( $p=0,121$ ), kompulsivno kupovanje ( $p=0,157$ ) i jedenje ( $p=1.0$ ) kao ni DDS ( $p=0,715$ ).

PB-PKI+ pacijenti su imali više simptoma depresije i anksioznosti od PB-PKI- mereno Bekovom skalom depresivnosti i Hamiltonovom skalom anksioznosti. Takođe, postojala je povišena impulsivnost kod ovih pacijenata mereno Baratovom skalom impulsivnosti. Postojao je i trend ka višim vrednostima skorova na skali apatije kod pacijenata sa PKI, ali ovde nije dostignuta statistička značajnost. Kao što je i očekivano, PB-PKI+ pacijenti su imali povišene skorove QUIP-RS skali, što se odnosilo kako na ukupan skor tako i na sve supskorove. Rezultati su prikazani u Tabeli 4-3.



**Tabela 4-2.** Demografske i kliničke karakteristike PB-PKI+ i PB-PKI- pacijenata

	PB-PKI +	PB-PKI -	P PB-PKI + vs PB-PKI -
<b>Broj ispitanika</b>	72	248	-
<b>Muškarci/Žene (Muškarci, %)</b>	54/18 (75%)	144/104 (58%)	0,009
<b>Starost, godine</b>	60,6 ± 9,8	63,4 ± 9,4	0,32
<b>Obrazovanje, godine</b>	12,9 ± 2,7	12,1 ± 3,0	0,06
<b>Starost na početku bolesti, godine</b>	51,7 ± 9,9	55,9 ± 10,3	0,002
<b>Dužina trajanja PB, godine</b>	8,9 ± 5,3	7,6 ± 5,8	0,02
<i>Terapija</i>			
<b>Vreme od početka bolesti do započinjanja terapije, meseci</b>	15,9 ± 12,9	13,9 ± 14,4	0,33
<b>Dužina trajanja terapije, meseci</b>	91,1 ± 61,8	74,0 ± 54,2	0,01
<b>LEDD (mg)</b>	898,8 ± 459,7	702,7 ± 344,2	0,01
<b>DA LEDD (mg)</b>	240,6 ± 156,3	206,9 ± 164,4	0,15
<b>Amantadin (% na terapiji)</b>	39 (15,9%)	14 (19,4%)	0,48
<b>SSRI (% na terapiji)</b>	12 (16,7%)	25 (12,4%)	0,37
<i>Težina bolesti i komplikacije terapije</i>			
<b>UPDRS-I</b>	2,5 ± 2,0	2,2 ± 2,0	0,16
<b>UPDRS-II</b>	15,0 ± 6,8	13,1 ± 6,5	0,02
<b>UPDRS-III</b>	36,0 ± 14,2	33,5 ± 12,7	0,24
<b>UPDRS-IV</b>	4,0 ± 3,5	2,7 ± 2,6	0,01
<b>H&amp;Y</b>	2,5 ± 0,8	2,3 ± 0,6	0,04
<b>Diskinezije</b>	40 (55,6%)	88 (35,5%)	0,37
<b>Fluktuacije</b>	44 (62,0%)	131 (52,8%)	0,17
<b>Freezing</b>	37 (52,1%)	97 (39,1%)	0,05
<b>Halucinacije</b>	16 (22,5%)	37 (18,2%)	0,43

Vrednosti označavaju aritmetičku sredinu ± standardna devijacija ili brojeve (učestalosti). P vrednosti odnose se na Studentov t-test za nezavisne uzorke, Man Whitney U test ili Hi-kvadrat test. Skraćenice: DA=Dopaminski Agonist;; H&Y=Hoehn & Yahr stadijum; PKI=poremećaj kontrole impulsa; LEDD=Levodopa Ekvivalentna Dnevna Doza; mg=milligrami; PB=Parkinsonova bolest; UPDRS =Unificirana skala za procenu Parkinsonove bolesti

**Tabela 4-3.** Kognitivne i bihevioralne karakteristike ispitanika

	PB-PKI +	PB-PKI -	P PB-PKI + vs PB-PKI -
<i>Bihevioralne karakteristike</i>			
<b>BDI</b>	12,8 ± 8,9	9,3 ± 8,2	<0,001
<b>HAMA</b>	6,9 ± 7,0	4,4 ± 5,9	0,01
<b>Skala apatije</b>	16,4 ± 6,8	14,5 ± 7,4	0,05
<b>Skala impulsivnosti</b>	64,7 ± 10,5	58,5 ± 8,4	<0,001
<b>Upitnik za OK simptome</b>	13,5 ± 11,7	10,7 ± 11,0	0,06
<b>QUIP-RS ukupan</b>	19,4 ± 11,5	2,1 ± 4,8	<0,001
<b>QUIP-RS kockanje</b>	1,2 ± 3,4	0,1 ± 0,4	<0,001
<b>QUIP-RS hiperseksualnost</b>	3,2 ± 4,8	0,3 ± 1,0	<0,001
<b>QUIP-RS kupovanje</b>	1,6 ± 3,0	0,3 ± 1,3	<0,001
<b>QUIP-RS jedenje</b>	3,1 ± 4,8	0,3 ± 1,2	<0,001
<b>QUIP-RS hobiji</b>	5,2 ± 5,1	0,4 ± 1,3	<0,001
<b>QUIP-RS jednostavne aktivnosti</b>	3,3 ± 4,8	0,3 ± 1,2	<0,001
<b>QUIP-RS DDS</b>	1,8 ± 4,1	0,1 ± 0,9	<0,001
<i>Globalna kognitivna procena</i>			
<b>MMSE</b>	28,2 ± 1,8	28,2 ± 1,8	0,59
<b>FAB</b>	15,3 ± 2,1	14,9 ± 2,6	0,66

Vrednosti označavaju srednju vrednost ± standardna devijacija. P vrednosti se odnose na t-test za nezavusne uzorke ili Man Whitney U test. Skraćenice: BDI: Bekova skala depresije; DDS=Dopamin Disregulacioni Sindrom; FAB=Baterija za procenu frontalnih funkcija; HAMA=Hamiltonova skala anksioznosti; PKI=poremećaj kontrole impulsa; MMS= Mini Mental Status; OK= opsesivno-kompulsivni; PB=Parkinsonova Bolest; QUIP-RS=Upitnik za Impulsivno-Kompulsivne Poremećaje u Parkinsonovoj Bolesti - Skala;

Univarijatna logistička regresija je pokazala postojanje povezanosti dijagnoze PKI sa muškim polom, ranijim početkom bolesti, većom LEDD, dužim trajanjem terapije kao i višim skorom na Bekovoj skali depresije i Hamiltonovoj skali anksioznosti (Tabela 4-4).

Prema multivarijatnom logističkom regresionom modelu, muški pol, raniji početak bolesti i viši skor na Bekovoj skali depresije su izdvojeni kao nezavisni faktori povezani sa dijagnozom PKI (Tabela 4-5)

**Tabela 4-4** Univarijatna logistička regresiona analiza za pojavu PKI

Varijabla	Dijagnoza PKI (N=72)		
	Odnos šansi	95% IP za OŠ	P
<b>Muški pol</b>	2,2	1,2-3,9	0,01
<b>Starost na početku bolesti (godine)</b>	0,96	0,93-0,99	0,003
<b>Trajanje terapije (meseći)</b>	1,005	1,001-1,009	0,03
<b>Ukupna LEDD (mg)</b>	1,001	1,001-1,002	0,000
<b>BDI ukupan skor</b>	1,05	1,01-1,08	0,003
<b>HAMA ukupan skor</b>	1,06	1,01-1,1	0,006

P vrednosti se odnose na univarijatnu logističku regresionu analizu. Skraćenice: BDI: Bekova skala depresije; HAMA=Hamiltonova skala anksioznosti; IP=interval poverenja; LEDD=levodopa ekvivalentna dnevna doza; mg=milligram; PKI=poremećaj kontrole impulsa; OŠ=odnos šansi.

**Tabela 4-5** Multivarijatna logistička regresiona analiza za pojavu PKI

Varijabla	Dijagnoza PKI (N=72)		
	Odnos šansi	95% IP za OŠ	P
<b>Muški pol</b>	2,5	1,2-4,8	0,01
<b>Starost na početku bolesti (godine)</b>	0,97	0,94-0,97	0,03
<b>BDI ukupan skor</b>	1,0	1,0-1,1	0,02

P vrednosti se odnose na multivarijatnu logističku regresionu analizu. Skraćenice: BDI: Bekova skala depresije; IP=interval povrenja; PKI=poremećaj kontrole impulsa; OŠ=odnos šansi.

Kod dela bolesnika, njih 229 (od toga 65 PB-PKI+) smo detaljnije ispitali životne navike i socijalni profil (Tabela 4-6). Pokazali smo da su PB-PKI+ ispitanici statistički značajno češće imali pozitivnu porodičnu anamnezu za bolesti zavisnosti, alkoholizam ili kockanje, kao i da su češće, ranije u životu, bili posvećeni hobijima ili učestvovali u igrama na sreću. Kada smo zasebno analizirali ranije posvećenost hobijima po podtipovima PKI, značajna razlika je nađena samo kod pacijenata sa pundingom (27,2% prema 4,7%,  $p < 0,001$ ), dok nije bilo razlika kada su drugi podtipovi PKI bili u pitanju.

**Tabela 4-6** Životne navike i socijalni profil ispitanika

	PB-PKI+	PB-PKI-	P PB-PKI+ vs PB-PKI-
<b>Broj ispitanika</b>	65	164	229
<b>Pušenje duvana</b>			
Aktuelno pušenje (N, %)	8 (12,7%)	16 (9,8%)	0,13
Ranije pušenje (N, %)	21 (33,3%)	36 (22,1%)	
Nepušači (N, %)	34 (54,0%)	111 (68,1%)	
<b>Alkohol</b>			
Aktuelno konzumiranje (N, %)	10 (15,9%)	18 (11,0%)	0,08
Ranije konzumiranje (N, %)	16 (25,4%)	25 (15,2%)	
Nekonzumiranje (N, %)	37 (58,7%)	121 (73,8%)	
<b>Narkotici (ikada u životu) (N, %)</b>	2 (3,2%)	1 (0,6%)	0,18
<b>Bračni status (u braku) (N, %)</b>	46 (74,2%)	127 (81,4%)	0,16
<b>Pozitivna porodična istorija PB (N, %)</b>	15 (23,4%)	24 (14,7%)	0,12
<b>Pozitivna porodična istorija za bolesti zavisnosti, alkoholizam ili kockanje (N, %)</b>	19 (31,1%)	12 (7,3%)	0,00
<b>Posvećenost hobijima (N, %)</b>	37 (63,8%)	55 (33,7%)	0,00
<b>Učestvovanje u igrama na sreću (N, %)</b>	16 (29,6%)	13 (8,1%)	0,00

Vrednosti označavaju apsolutne brojeve (učestalosti). P vrednosti odnose se na Hi-kvadrat test ili Fisherov test tačne verovatnoće. Skraćenice: PKI=poremećaj kontrole impulsa; PB=Parkinsonova bolest.

## **b. STRUKTURNE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE POREMEĆAJA KONTROLE IMPULSA U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

*Kliničke, bihevioralne i kognitivne karakteristike ispitanika.* U ovom delu istraživanja učestvovalo je ukupno 35 pacijenata sa heterogenim poremećajima kontrole impulsa (PB-PKI+). Njih 32 imalo je jedan PKI, dok je troje imalo multiple PKI. Najčešći je bio punding (18/35, 51%); zatim DDS (6/35, 17%); kockanje (5/35, 14%) i hiperseksualnost (4/35, 11%). Prosečno trajanje PKI je bilo  $3.3 \pm 2.1$  godine (Tabela 4-7).

Grupe ispitanika se nisu međusobno razlikovale po godinama, polu i godinama obrazovanja (Tabela 4-7). U skladu sa procedurom uparivanja, grupe pacijenata su bila slične po starosti na početku bolesti, dužini trajanja bolesti i stadijumu bolesti po Hoehn i Yahrovoj, težini motornih simptoma (UPDRS – motorno ispitivanje), kao i prema strani tela na kojoj je bolest počela. LEDD DA se nije razlikovala među grupama pacijenata; dok je ukupna LEDD bila nešto viša u PB-PKI+ grupi nego u PB-PKI- grupi, ali ova razlika nije bila statistički značajna.

Grupe pacijenata su bile uparene prema kognitivnim ispadima među sobom (Tabela 4-8), dok su postojala lošija postignuća u odnosu na zdrave kontrole. PB-PKI+ pacijenti su, u poređenju sa PB-PKI- i sa zdravim kontrolama imali više skorove na Hamiltonovoj skali depresije (HDRS), i na skali apatije (AS). Takođe, PB-PKI- pacijenti su, u poređenju samo sa zdravim kontrolama, imali više skorove na skali apatije i Hamiltonovoj skali anksioznosti (HAMA) (Tabela 4-8) Ukupan broj pacijenata koji su imali skorove na skalama depresije i apatije a koji su bili viši od predloženih “cut-off” vrednosti je bio viši među PB-PKI+ pacijentima nego među PB-PKI- pacijentima.

REZULTATI

Tabela 4-7 Demografske i kliničke karakteristike pacijenata i zdravih kontrola

	PB-PKI+	PB-PKI-	ZK	p PB-PKI+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-PKI+ vs PB-PKI-
<b>Broj ispitanika</b>	35	50	50	-	-	-
<b>Muškarci/Žene (Muškarci, %)</b>	30/5 (86%)	36/14 (72%)	35/15 (70%)	0,12	1,00	0,19
<b>Starost, godine</b>	62,0 ± 10,4 (30-82)	61,5 ± 8,9 (43-82)	59,0 ± 12,4 (37-83)	0,60	0,74	1,00
<b>Obrazovanje, godine</b>	12,7 ± 2,6 (4-16)	12,2 ± 2,3 (8-16)	13,2 ± 2,8 (8-16)	1,00	0,20	1,00
<b>Starost na početku bolesti, godine</b>	52,5 ± 10,4 (27-76)	52,5 ± 8,2 (40-72)	-	-	-	0,98
<b>Dužina trajanja PB, godine</b>	9,5 ± 5,2 (2.2-22.8)	9,0 ± 6,1 (0.1-26.9)	-	-	-	0,67
<b>UPDRS-III</b>	47,2 ± 15,5 (13-80)	43,5 ± 12,4 (13-62)	-	-	-	0,25
<b>H&amp;Y</b>	2,7 ± 0,8 (1-4)	2,5 ± 0,7 (1-3)	-	-	-	0,11
<b>Strana na kojoj je bolest počela desno/levo/simetrič no</b>	18/17/0	29/18/3	-	-	-	0,22
<b>Asimetrični/simetri čni (asimetrični %)</b>	35/0 (100%)	46/4 (92%)	-	-	-	0,14
<b>Terapija</b>						
<b>LEDD (mg)</b>	966,3 ± 438,7 (150-2333)	800,8 ± 414,6 (0-1560)	-	-	-	0,09
<b>DA LEDD (mg)</b>	228,14 ± 163,99	255,53 ± 191,21	-	-	-	0,50

REZULTATI

<b>Levodopa/ pramipeksol/ ropinirol/ entakapon/ amantadin/ bromokriptin</b>	34/17/8/5/4/1	43/14/20/0/14/0	-	-	-	-
<i>Karakteristike PKI</i>						
<b>Trajanje PKI, g.</b>	3,3 ± 2,1 (0,5-9)	-	-	-	-	-
<b>Broj PKI</b>	1,1 ± 0,3 (1-2)	-	-	-	-	-
<b>Tip PKI:</b>						
<b>Kockanje</b>	4 (11%)	-	-	-	-	-
<b>Hiperseksualnost</b>	4 (11%)	-	-	-	-	-
<b>Kompulsivno kupovanje</b>	1 (3%)	-	-	-	-	-
<b>Kompulsivno jedenje</b>	3 (9%)	-	-	-	-	-
<b>Punding</b>	15 (43%)	-	-	-	-	-
<b>DDS</b>	5 (14%)	-	-	-	-	-
<b>Kompulsivno jedenje + punding</b>	1 (3%)	-	-	-	-	-
<b>Kockanje + punding</b>	1 (3%)	-	-	-	-	-
<b>DDS + punding</b>	1 (3%)	-	-	-	-	-

Vrednosti označavaju aritmetičku sredinu ± standardna devijacija (opseg) ili brojeve (učestalosti). P vrednosti odnose se na ANOVA modele, praćene post-hoc uparenim poređenjima, ili Hi-kvadrat testove. Skraćenice: DA=Dopaminski Agonist; DDS=Dopamin Disregulacioni Sindrom; H&Y=Hoehn & Yahr stadijum; ZK=zdrava kontrola; PKI=poremećaj kontrole impulsa; LEDD=Levodopa Ekvivalentna Dnevna Doza; mg=milligrami; PB=Parkinsonova bolest; UPDRS-III=Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III.

REZULTATI

**Tabela 4-8.** Kognitivne i bihevioralne karakteristike pacijenata i zdravih kontrola

	PB-PKI+	PB-PKI-	ZK	p PB- PKI+ vs ZK	P PB- PKI- vs ZK	P PB- PKI+ vs PB- PKI-
<i>Bihevioralne karakteritike</i>						
<b>HDRS, srednji skor</b>	9,8 ± 5,4 (0-24)	5,7 ± 5,4 (0-20)	3,6 ± 4,9 (0-15)	<0,001	0,32	0,01
<b>HDRS, N sa višim skorom (cut-off=8)</b>	21	15	5	<0,001	0,01	0,01
<b>HAMA</b>	6,0 ± 6,5 (0-20)	6,9 ± 6,0 (0-21)	3,4 ± 3,8 (0-19)	0,14	0,01	1,00
<b>Skala apatije, srednji skor</b>	16,1 ± 6,2 (1-30)	10,7 ± 8,9 (0-30)	1,9 ± 3,5 (0-15)	<0,001	<0,001	0,01
<b>Skala apatije, N sa višim skorom (cut-off=14)</b>	23	22	1	<0,001	<0,001	0,048
<b>QUIP-RS ukupan</b>	21,9 ± 10,2 (9-56)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS kockanje</b>	2,2 ± 4,9 (0-16)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS hiperseksualnost</b>	2,8 ± 4,7 (0-16)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS kupovanje</b>	1,7 ± 2,5 (0-10)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS jedenje</b>	2,3 ± 4,2 (0-14)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS hobiji</b>	6,4 ± 5,4 (0-15)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS jednostavne aktivnosti</b>	3,9 ± 5,4 (0-15)	-	-	-	-	-
<b>QUIP-RS DDS</b>	2,7 ± 4,8 (0-16)	-	-	-	-	-
<i>Globalna kognitivna procena</i>						
<b>MMS</b>	28,3 ± 1,8 (25-30)	28,1 ± 1,4 (25-30)	29,7 ± 0,7 (28-30)	<0,001	<0,001	1,00
<b>ACE-R, Total</b>	90,0 ± 7,4 (70-100)	88,3 ± 5,8 (71-98)	96,2 ± 3,3 (87-100)	<0,001	<0,001	0,55



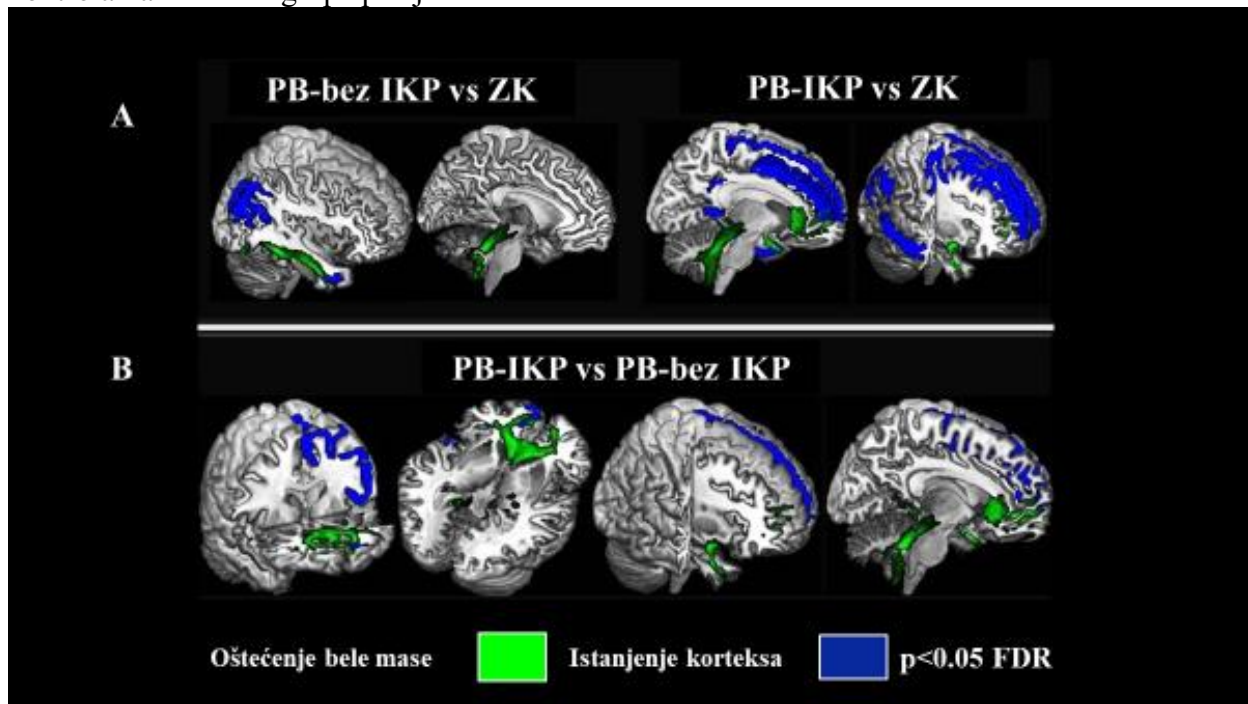
REZULTATI

<i>Pamćenje</i>						
<b>ACE-R, pamćenje</b>	23,3 ± 2,8 (15-26)	22,4 ± 3,0 (14-26)	25,2 ± 1,6 (18-26)	0,01	<0,001	0,32
<b>RAVLT, upamćivanje</b>	37,5 ± 10,8 (11-57)	36,5 ± 10,4 (17-58)	44,8 ± 10,4 (24-66)	0,01	0,01	1,00
<b>RAVLT, odloženo prisećanje</b>	6,7 ± 3,1 (0-13)	6,3 ± 2,7 (0-12)	8,7 ± 2,8 (4-13)	0,01	<0,001	1,00
<b>RAVLT, rekognicija</b>	12,3 ± 3,0 (0-15)	12,1 ± 2,4 (5-15)	14,0 ± 1,4 (10-15)	0,01	0,01	1,00
<b>RAVLT, lažno prepoznati</b>	3,1 ± 4,4 (0-21)	2,7 ± 3,7 (0-14)	0,6 ± 1,1 (0-4)	0,01	0,02	1,00
<i>Jezik</i>						
<b>ACE-R, jezik</b>	24,3 ± 2,2 (19-26)	23,6 ± 2,4 (14-26)	25,9 ± 0,3 (25-26)	0,01	<0,001	0,20
<i>Egzekutivne funkcije i radna memorija</i>						
<b>ACE-R, fluentnost</b>	10,1 ± 2,2 (5-14)	9,7 ± 2,0 (5-14)	11,5 ± 1,8 (8-14)	0,02	<0,001	0,90
<b>Raspon cifara, unazad</b>	5,4 ± 2,0 (1-11)	5,5 ± 1,6 (3-11)	6,7 ± 2,1 (2-11)	0,01	0,01	1,00
<b>Uređivanje brojeva, ukupno</b>	4,6 ± 2,1 (0-9)	4,9 ± 1,8 (0-9)	7,4 ± 2,3 (4-12)	<0,001	<0,001	1,00
<b>Fonemska fluentnost</b>	31,9 ± 9,2 (15-53)	33,0 ± 9,5 (13-58)	40,0 ± 8,2 (26-59)	0,01	0,01	1,00
<b>Semantička fluentnost</b>	16,8 ± 4,4 (9-24)	16,7 ± 5,1 (7-32)	19,7 ± 4,5 (12-30)	0,03	0,01	1,00
<b>Stroop test, ukupno</b>	32,5 ± 13,1	32,8 ± 15,1	37, ± 11,3	0,52	0,78	1,00
<i>Pažnja</i>						
<b>ACE-R, pažnja/orijentacija</b>	17,4 ± 1,0 (14-18)	17,5 ± 0,8 (16-18)	17,8 ± 0,4 (16-18)	0,03	0,08	1,00
<b>Raspon cifara, unapred</b>	7,8 ± 2,1 (4-12)	7,7 ± 1,8 (4-12)	8,2 ± 2,0 (5-12)	1,00	0,84	1,00
<i>Vizuospacijalne sposobnosti</i>						
<b>ACE-R, visuospacijalni</b>	14,8 ± 1,7 (9-16)	15,2 ± 1,1 (12-16)	15,8 ± 0,4 (15-16)	0,01	0,08	0,36

Vrednosti označavaju srednju vrednost ± standardna devijacija (opseg) ili brojeve. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, praćene post-hoc uparenim poređenjima, ili Hi-Skver test. Skraćenice: ACE-R=Addenbrookovo kognitivno ispitivanje-Revidirano; DDS=Dopamin Disregulacioni Sindrom; HAMA=Hamiltonova skala anksioznosti; ZK=Zdrave Kontrole; HDRS=Hamiltonova Skala Depresivnosti; PKI=poremećaj kontrole impulsa; MMS= Mini Mental Status; PB=Parkinsonova Bolest; QUIP-RS=Upitnik za impulsivno-kompulsivne poremećaje u PB - Skala; RAVLT=Rey Auditorni Test Verbalnog Učenja.

*Debljina korteksa.* U poređenju sa zdravim kontrolama, svi pacijenti sa PB su imali kortikalno istanjenje srednjeg temporalnog i donjeg parijetalnog girusa bilateralno kao i levog supramarginalnog girusa. U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-PKI+ grupa je pokazala dalje istanjenje frontalnog lobusa (gornjeg frontalnog i precentralnog girusa obostrano), desnog istmusa cinguluma i levog donjeg temporalnog girusa (Tabela 4-9; Slika 4-1A). U poređenju sa PB-PKI-pacijentima, oni koji su imali PKI pokazali su kortikalno istanjenje levog gornjeg frontalnog i precentralnog girusa (Tabela 4-9; Slika 4-1B). Tabela 4-9 prikazuje rezultate, korigujući za skorove na skalama depresije i apatije.

**Slika 4-1** Istanjenje korteksa i oštećenje bele mase kod pacijenata u poređenju sa zdravim kontrolama i između grupa pacijenata



Regionalno kortikalno istanjenje (u plavoj boji) i oštećenje traktova bele mase (u zelenoj boji) kod pacijenta u poređenju sa zdravim kontrolama (a) i između grupa pacijenata (b). Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute templejta u neurološkoj konvenciji (desno je desno) i prikazani na  $p < 0.05$  FDR korigovano za multipla poređenja. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest.

REZULTATI

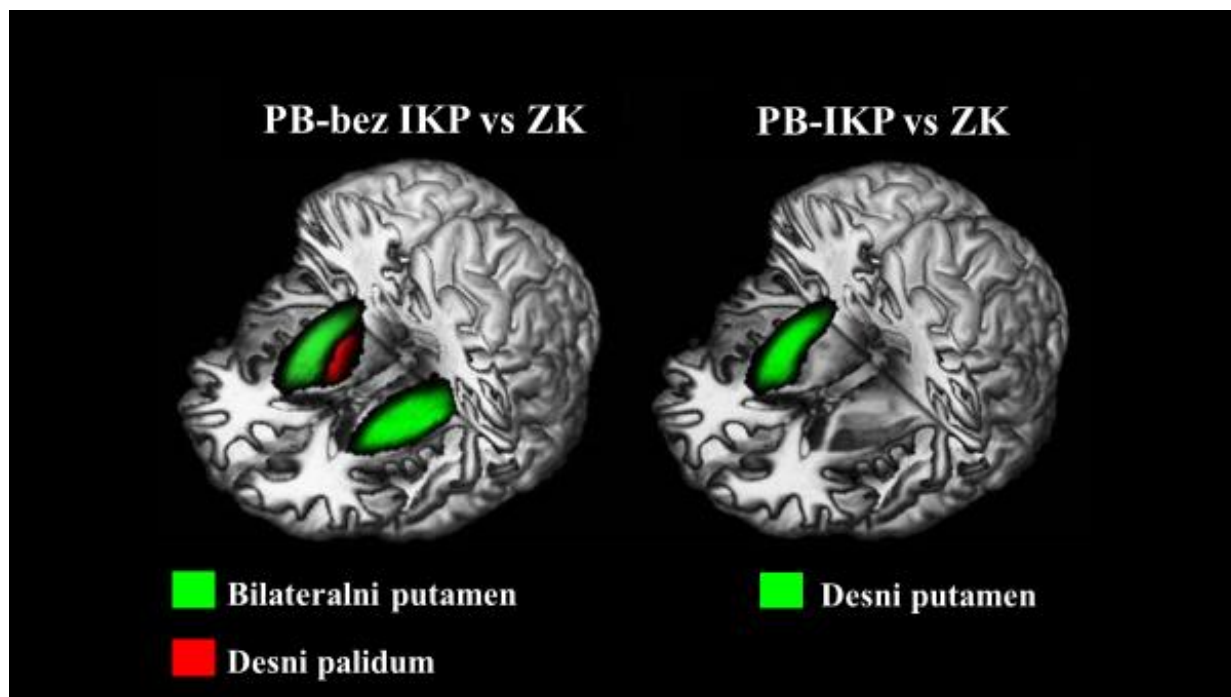
**Tabela 4-9.** Regionalne mere prosečne debljine korteksa kod pacijenata i zdravih kontrola.

Region	PB-PKI+	PB-PKI-	ZK	p PB-PKI+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-PKI+ vs PB-PKI-
<i>Frontalni lobus</i>						
<b>L frontalis superior</b>	2,38 ± 0,20	2,45 ± 0,16	2,49 ± 0,09	0,01	0,26	0,04
<b>D frontalis superior</b>	2,40 ± 0,18	2,45 ± 0,15	2,50 ± 0,11	0,03*	0,24	0,13
<b>L precentralis</b>	2,26 ± 0,19	2,33 ± 0,17	2,39 ± 0,10	0,001	0,10	0,03
<b>D precentralis</b>	2,27 ± 0,18	2,32 ± 0,16	2,38 ± 0,10	0,02	0,16	0,14
<i>Temporalni lobus</i>						
<b>L temporalis inferior</b>	2,53 ± 0,16	2,55 ± 0,13	2,60 ± 0,10	0,04**	0,13	0,38
<b>L temporalis medius</b>	2,53 ± 0,12	2,56 ± 0,15	2,63 ± 0,10	0,002	0,03	0,20
<b>D temporalis medius</b>	2,58 ± 0,14	2,61 ± 0,14	2,69 ± 0,11	0,001	0,001	0,33
<i>Parijetalni lobus</i>						
<b>L inferior parietalis</b>	2,24 ± 0,12	2,25 ± 0,14	2,31 ± 0,09	0,03	0,03	0,85
<b>D inferior parietalis</b>	2,24 ± 0,12	2,25 ± 0,12	2,32 ± 0,10	0,01 <sup>#</sup>	0,01 <sup>#</sup>	0,65
<b>L supramarginalis</b>	2,32 ± 0,12	2,33 ± 0,14	2,39 ± 0,08	0,04	0,04	0,86
<b>D isthmus cinguli</b>	1,98 ± 0,14	2,02 ± 0,13	2,08 ± 0,12	0,01 <sup>#</sup>	0,07 <sup>#</sup>	0,19

Vrednosti su predstavljene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija [mm]. Prikazani su samo regioni kod kojih je nađeno postojanje statistički značajne razlike među grupama. P vrednosti se odnose na ANCOVA model prilagođen za starost i FDR korigovano za multipla poređenja. <sup>#</sup>nije značajno nakon prilagođavanja za starost i skor na Hamiltonovoj skali depresije; \*nije značajno nakon prilagođavanja za starost i skorove na Skali apatije. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PKI = poremećaj kontrole impulsa; L=levo; PB= Parkinsonova bolest; D=desno.

*Siva masa – volumeni regiona od interesa i DT MR mere.* Nije bilo razlike u volumenima regiona od interesa sive mase. U poređenju sa zdravim kontrolama obe grupe pacijenata su pokazale povišenu MD desnog putamena. PB-PKI- pacijenti su takođe imali povišen MD levog putamena i desnog paliduma u poređenju sa kontrolama (Slika 2, Tabela 4-10). Tabela 4-10 prikazuje rezultate prilagođavajući za skorove apatije i depresije.

**Slika 4-2** Povišene vrednosti MD kod pacijenata u poređenju sa kontrolama



Predstavljeni su supkortikalni regioni koji su pokazali oštećenje bele mase, pallidum (crvenom) i putamen (zelenom). Rezultati su su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno). Skraćenice: IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja, ZK=zdrave kontrole

**Tabela 4-10.** Difuziona tenzor MR merenja regiona od interesa sive mase kod pacijenata i zdravih kontrola

Region	PB-PKI+	PB-PKI-	ZK	p PB-PKI+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-PKI+ vs PB-PKI-
<b>L Putamen MD</b>	0,78 ± 0,04	0,78 ± 0.05	0,76 ± 0.03	0,07	0,03*	0,77
<b>D Palidum MD</b>	0,78 ± 0,03	0,80 ± 0.04	0,77 ± 0.03	0,29	0,01	0,09
<b>D Putamen MD</b>	0,78 ± 0,03	0,79 ± 0.05	0,76 ± 0.03	0,04 <sup>#*</sup>	0,001	0,22

Vrednosti su aritmetičke sredine ± standardna devijacija. MD vrednosti su [ $\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ ]. Navedeni su samo regioni koji su pokazali statistički značajne razlike. P vrednosti se odnose na ANCOVA model koji je prilagođen za starost i FDR korigovan. <sup>#</sup>nije značajno nakon prilagođavanja za starost i skor na Hamiltonovoj skali depresije; \*nije značajno nakon prilagođavanja za starost i skor na Skali apatije Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PKI= poremećaj kontrole impulsa; L=levo; MD=prosečna difuzivnost; PB=Parkinsonova bolest; D=desno.

*Traktografija puteva bele mase.* U poređenju sa kontrolama, svi pacijenti su pokazali povišenu MD, radD i axD levog pedunkulopontinog trakta i povišenu axD desnog tractusa longitudinalisa inferior (Tabela 4-11, Slika 4-1A). U poređenju sa kontrolama i sa PB-PKI-pacijentima, PB-PKI+ pacijenti su pokazali: sniženu FA levog fasciculusa uncinatusa i levog parahipokampalnog trakta, povišenu MD, axD i radD levog parahipokampalnog trakta i desnog pedunkulopontinog trakta; povišenu MD i radD genu corpora callosa i desnog fasciculusa uncinatusa. (Tabela 4-11, Slika 4-1B). Tabela 4-11 prikazuje vrednosti prilagođavajući za skorove na skalama depresije i apatije.

REZULTATI

**Tabela 4-11** Difuziona tenzor MR merjenja traktova bele mase kod pacijenata i zdravih kontrola

Region	PB-PKI+	PB-PKI-	ZK	p PB- PKI+ vs ZK	P PB- PKI- vs ZK	P PB- PKI+ vs PB- PKI-	PB-PKI+	PB-PKI-	ZK	p PB- PKI+ vs ZK	P PB- PKI- vs ZK	P PB- PKI+ vs PB- PKI-
	<b>FA</b>						<b>MD [<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}</math>]</b>					
CC genu	0,50 ± 0,04	0,51 ± 0,04	0,52 ± 0,03	0,26	0,46	0,32	0,98 ± 0,07	0,94 ± 0,08	0,92 ± 0,06	0,01 <sup>#</sup>	0,31	0,05 <sup>#</sup>
L ILF	0,45 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,86	0,86	0,86	0,84 ± 0,04	0,84 ± 0,04	0,83 ± 0,04	0,42	0,26	0,66
D ILF	0,45 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,45 ± 0,05	0,66	0,66	0,66	0,82 ± 0,04	0,82 ± 0,04	0,80 ± 0,04	0,09	0,09	0,74
D UNC	0,41 ± 0,06	0,44 ± 0,03	0,44 ± 0,05	0,03 <sup>**</sup>	0,54	0,01	0,89 ± 0,09	0,86 ± 0,06	0,85 ± 0,09	0,17	0,82	0,17
D UNC	0,40 ± 0,08	0,43 ± 0,05	0,44 ± 0,06	0,09	0,72	0,09	0,90 ± 0,13	0,86 ± 0,05	0,84 ± 0,05	0,005 <sup>#</sup>	0,24	0,03 <sup>#</sup>
L PHC	0,37 ± 0,05	0,39 ± 0,04	0,40 ± 0,04	0,01 <sup>**</sup>	0,29	0,04 <sup>**</sup>	0,90 ± 0,09	0,85 ± 0,05	0,83 ± 0,05	<0,001	0,30	0,002
D PHC	0,39 ± 0,05	0,41 ± 0,04	0,41 ± 0,05	0,10	0,97	0,10	0,89 ± 0,09	0,87 ± 0,06	0,86 ± 0,06	0,35	0,68	0,35
L PPT	0,51 ± 0,03	0,52 ± 0,03	0,52 ± 0,03	0,52	0,87	0,52	0,94 ± 0,06	0,92 ± 0,06	0,88 ± 0,05	<0,001	0,006	0,11
D PPT	0,52 ± 0,03	0,53 ± 0,03	0,53 ± 0,03	0,93	0,93	0,93	0,90 ± 0,07	0,87 ± 0,05	0,85 ± 0,05	0,002	0,23	0,02
	<b>radD [<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}</math>]</b>						<b>axD [<math>\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}</math>]</b>					
CC genu	0,68 ± 0,07	0,65 ± 0,08	0,63 ± 0,05	0,01 <sup>**</sup>	0,30	0,04 <sup>**</sup>	1,57 ± 0,10	1,53 ± 0,12	1,51 ± 0,09	0,09	0,45	0,14
L ILF	0,61 ± 0,04	0,61 ± 0,05	0,60 ± 0,05	0,60	0,60	0,97	1,29 ± 0,07	1,30 ± 0,07	1,28 ± 0,06	0,48	0,34	0,48
D ILF	0,61 ± 0,05	0,60 ± 0,04	0,59 ± 0,05	0,64	0,64	0,64	1,25 ± 0,07	1,25 ± 0,06	1,22 ± 0,07	0,04 <sup>*</sup>	0,02	0,95
L UNC	0,68 ± 0,11	0,63 ± 0,06	0,63 ± 0,11	0,12	0,63	0,08	1,31 ± 0,06	1,31 ± 0,06	1,30 ± 0,06	0,74	0,74	0,82
D UNC	0,70 ± 0,16	0,64 ± 0,07	0,62 ± 0,07	0,01 <sup>#</sup>	0,44	0,03 <sup>#</sup>	1,31 ± 0,10	1,30 ± 0,05	1,27 ± 0,05	0,03	0,08	0,45
L PHC	0,72 ± 0,10	0,66 ± 0,06	0,64 ± 0,06	<0,001	0,24	0,003	1,26 ± 0,08	1,22 ± 0,05	1,21 ± 0,06	0,01	0,69	0,02
D PHC	0,71 ± 0,10	0,68 ± 0,07	0,67 ± 0,08	0,21	0,66	0,21	1,26 ± 0,10	1,26 ± 0,06	1,25 ± 0,06	0,97	0,97	0,97
L PPT	0,66 ± 0,06	0,64 ± 0,06	0,62 ± 0,05	<0,001 <sup>*</sup>	0,03 <sup>**</sup>	0,12	1,49 ± 0,10	1,47 ± 0,07	1,42 ± 0,07	<0,001	0,004	0,24
D PPT	0,62 ± 0,06	0,59 ± 0,05	0,58 ± 0,05	0,01	0,41	0,03	1,45 ± 0,10	1,41 ± 0,07	1,39 ± 0,07	0,003	0,16	0,04

Vrednosti su aritmetičke sredine ± standardna devijacija. Navedeni su samo traktovi bele mase koji su pokazali statistički značajne razlike među grupama. P vrednosti se odnose na ANCOVA model prilagođen za starost i FDR korigovan za multipla poređenja. <sup>#</sup>nije značajno nakon prilagođavanja za starost i skor na Hamiltonovoj skali depresije, <sup>\*</sup>nije značajno nakon prilagođavanja za starost i skor na Skali apatije. Skraćenice: axD=aksijalna difuzivnost; CC=corpus callosum; ZK=zdrava kontrola; PKI=poremećaj kontrole impulsa; FA=frakcionalna anizotropija; ILF= fasciculus longitudinalis inferior; L=levo; MD=srednja difuzivnost; PB=Parkinsonova bolest; PHC= tractus parahippocampalis; PPT=pedunkulo-pontini trakt; D=desno; radD=radijalna difuzivnost; UNC= fasciculus uncinatus.

*RS funkcionalna konektivnost (u okviru resting-state mreža).* U poređenju sa kontrolama, obe grupa pacijenata su pokazale povišenu funkcionalnu konektivnost srednjeg okcipitalnog girusa bilateralno u okviru primarne vizuelne mreže.

U primarnoj vizuelnoj mreži, PB-PKI- su u poređenju sa kontrolama pokazali povišenu konektivnost gornjeg parijetalnog girusa bilateralno, i levog gornjeg i donjeg okcipitalnog girusa; dok su PB-PKI+ pacijenti imali povišenu konektivnost desnog cerebeluma, desnog lingvalnog girusa i levog fuziformnog girusa (Tabela 4-12, Slika 4-3A).

U poređenju sa PB-PKI+ i zdravim kontrolama, PB-PKI- pacijenti su imali povišenu funkcionalnu konektivnost desnog precentralnog girusa, Rolandičnog operkuluma i gornjeg temporalnog girusa u okviru senzomotorne mreže.

U senzomotornoj mreži, PB-PKI- su u poređenju sa zdravim kontrolama pokazali dalje povišenje funkcionalne konektivnosti levog precentralnog i postcentralnog girusa i desnog gornjeg temporalnog pola (Tabela 4-12, Slika 4-3B) Prilagođavanje za skorove depresije ili apatije nije uticalo na rezultate.

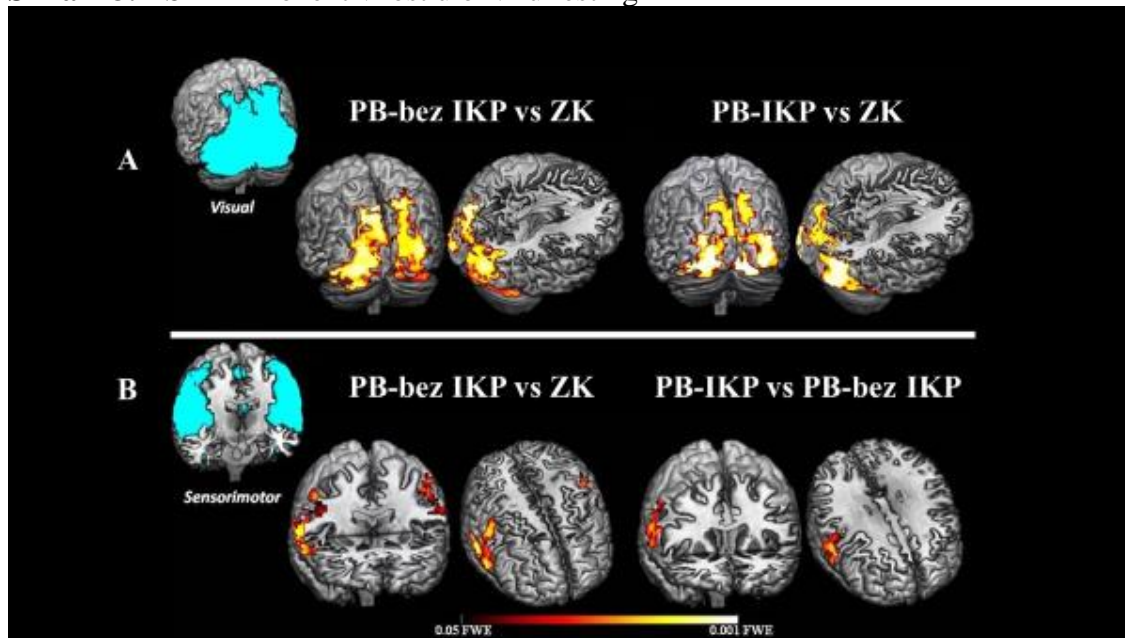
*RS funkcionalna konektivnost (između resting-state mreža).* Nije bilo razlika među grupama u korelacijama među resting-state mrežama.

Međutim, kod PB-PKI+ pacijenata postojala je pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i vizuelne mreže ( $R=0.96$ ) koja je bila pozitivno modulirana dužinom trajanja PKI ( $p=0.04$  FWE-korigovano; što znači da se sa dužim trajanjem PKI povećavala konektivnost među ovim mrežama); zatim pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i senzomotorne mreže ( $R=0.96$ ) koja je bila negativno modulirana UPDRS-III skorom ( $p=0.04$  FWE-korigovano; što znači da se sa većim motornim oštećenjem snižavala konektivnost među ovim mrežama); kao i, najzad, pozitivna korelacija između vizuelne mreže i DMN ( $R=0.97$ ) a koja je bila negativno modulirana skorom na Hamiltonovoj skali depresije ( $p=0.03$  FWE-korigovano; što znači da se sa težim simptomima depresije snižavala konektivnost među ovim mrežama) (Slika 4-4).

Kod PB-PKI- pacijenata pronađena je negativna korelacija između desne frontoparijetalne i senzomotorne mreže ( $R=-0.95$ ) koja je bila pozitivno modulirana dužinom trajanja PB ( $p=0.047$

FWE-korigovano; što znači da se sa dužim trajanjem PB smanjivala konektivnost među ovim mrežama); kao i pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i vizuelne mreže ( $R=0.99$ ) koja je bila negativno modulirana skorom fonemske fluentnosti ( $p=0.01$  FWE-korigovano; što znači da se sa većim stepenom oštećenja fluentnosti povećavala konektivnost među ovim mrežama).

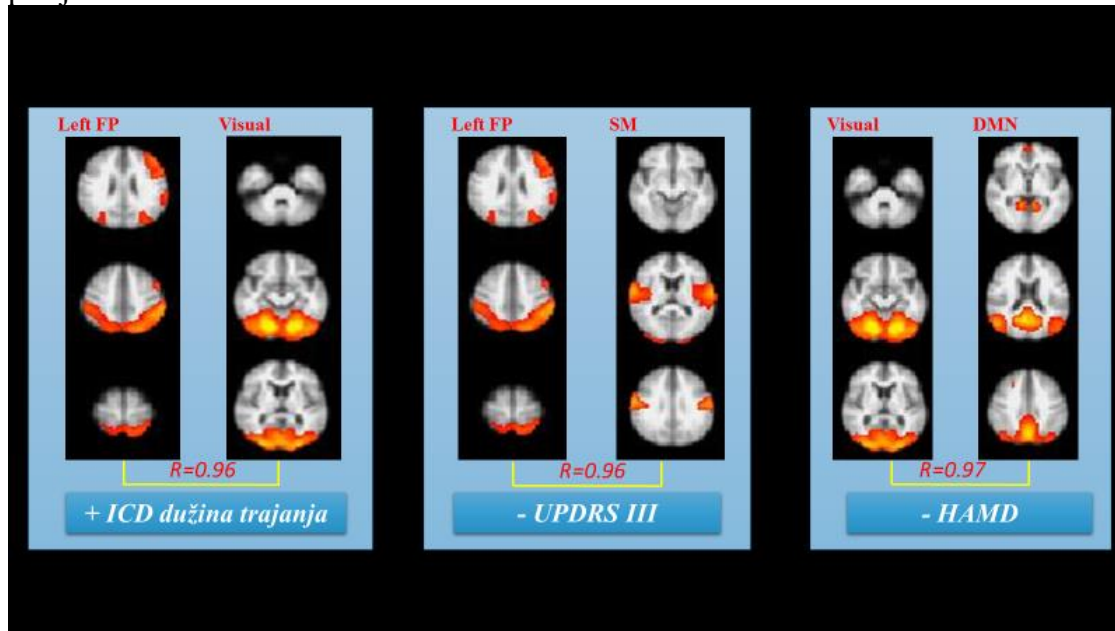
**Slika 4-3.** RS-fMR konektivnost u okviru resting-state mreža



Povišena funkcionalna konektivnost u mirovanju ispitivanih mreža kod PB-IKP i PB-bez IKP pacijenata u poređenju sa zdravim kontrolama (A) i među grupama pacijenata (B). Rezultati su postavljeni preko 3D Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno) i prikazani na  $P < 0,05$ , FWE korigovani za multipla poređenja, primenjujući pojačanje klastera bez praga i prilagođeno za starost i stepen atrofije sive mase. Obojeni stubić predstavlja P-vrednosti. Prostorne mape (Z-statistika) resting-state mreža su prikazane u svetlo plavoj boji. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; IKP=impulsivno-kompulsivni poremećaj; PB=Parkinsonova bolest.



**Slika 4-4.** Korelacije među mrežama i interakcije sa kliničkim karakteristikama u PB-IKP grupi pacijenata



Šematska reprezentacija načina na koji kliničke karakteristike modulišu (pozitivno ili negativno) vezu (R) među resting-state mrežama kod PB-IKP pacijenata. Spacijalne mape (Z statistika) su prikazane u toplim bojama u neurološkoj konvenciji (desno je desno). R vrednosti su Spearmanov koeficijent korelacije. DMN, default mode network; HDRS, Hamiltonova skala depresije; ICB, impulsivno–kompulsivno ponašanje; FP= fronto-parijentalno; SM=senzorimotorna; UPDRS-III, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale-III.

**Tabela 4-12.** Regioni izmenjene funkcionalne konektivnosti u mirovanju u okviru ispitivanih mreža kod grupa obolelih od PB u poređenju sa zdravim kontrolama i međusobno

Poređenje	Region	Veličina klastera (broj voksela)	X	y	z	(Z)
<b>Primarna vizuelna mreža</b>						
<b>ZK&lt;PB-PKI-</b>	L girus occipitalis superior	1630	-14	-86	44	4,51
	D girus occipitalis medius		30	-94	12	4,31
	L girus parietalis superior		-10	-82	52	4,28
	D girus parietalis superior		18	-78	52	4,24
	L girus occipitalis inferior		-26	-86	-8	4,24
<b>ZK&lt;PB-PKI+</b>	D cerebellum crus 1	1773	18	-82	-20	5,69
	L girus occipitalis medius		-26	-86	-12	4,71
	D cerebellum vermis 4-5		6	-62	-8	4,28
	L girus fusiformis		-26	-50	-16	4,15
	D girus lingualis		14	-70	-4	4,14
	D girus occipitalis medius		34	-86	8	3,97
<b>Senzorimotorna mreža</b>						
<b>ZK&lt;PB-PKI-</b>	D girus temporalis superior	196	66	-10	12	4,04
	D rolandični operculum		66	6	8	3,76
	D girus precentralis		62	-2	44	3,51
	D temporalni pol		66	10	0	3,44
	L girus postcentralis	47	-46	-14	48	3,56
	L girus precentralis	8	-42	2	52	2,98
	L girus precentralis	4	-54	6	40	2,98
<b>PB-PKI-&gt;PB-PKI+</b>	D girus precentralis	90	62	6	20	3,25
	D girus postcentralis		62	-2	20	3,11
	D rolandični operculum		66	6	8	3,11
	D girus temporalis superior		62	-10	8	3,06
	L insula	5	-38	-6	0	3,40

Koordinate (x, y, z) su u prostoru Montreal Neurological Institute. Veličina klastera označava broj voksela. Rezultati su prikazani na  $p < 0.05$  FWE korigovani za multipla poređenja. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PKI=poremećaj kontrole impulsa; PB=Parkinsonova bolest; L=levo; D=desno.

### **c. STRUKTURNE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE PUNDINGA U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

#### **1) Morfometrija sive mase i ispitivanje uloge habenula i amigdale u pundingu u Parkinsonovoj bolesti**

*Kliničke, kognitivne i bihevioralne karakteristike ispitanika.* Obzirom na primenjenu procedure uparivanja ispitanika, nije bilo razlika među grupama kada su u pitanju starost, pol i godine obrazovanja. Pri tome, grupe pacijenata se nisu razlikovale po starosti na početku PB, strani tela na kojoj je bolest počela, dužini trajanja PB, stadijumu PB; težini motorne onesposobljenosti mereno UPDRS motornim pregledom, kao ni po dopaminergičkoj terapiji mereno pomoću ukupne LEDD i LEDD dopaminskih agonista. (Tabela 4-13).

Oboleli od PB su imali teže simptome apatije i lošija postignuća na testovima koji su procenjivali globalnu kogniciju i radnu memoriju od zdravih kontrola. Dodatno, pacijenti sa pudingom (PB-Pun+) su imali više skorove na skalama koje su procenjivale depresiju i apatiju u poređenju kako sa PB pacijentima bez PKI (PB-PKI-) tako i sa zdravim kontrolama (Tabela 4-14). U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali dalja oštećenja u više testova koji su procenjivali egzekutivne funkcije i vizuospacijalne sposobnosti, dok su PB-PKI- pacijenti imali lošije postignuće u domenu jezika. Između grupa pacijenata nije bilo razlika kada su u pitanju kognitivna testiranja (Tabela 4-14).

**Tabela 4-13.** Demografske i kliničke karakteristike pacijenata i zdavih kontrola.

	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB-Pun+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-Pun+ vs PB-PKI-
<b>Broj</b>	22	30	30	-	-	-
<b>Starost pri pregledu [godine]</b>	63,1 ± 9,2	63,9 ± 6,6	63,0 ± 9,1	1,00	1,00	1,00
<b>Pol [N, % muškaraca]</b>	19 (86%)	21 (70%)	21 (70%)	0,20	1,00	0,20
<b>Obrazovanje [godine]</b>	12,1 ± 2,7	11,7 ± 2,3	12,2 ± 2,7	1,00	1,00	1,00
<b>Starost na početku bolesti [godine]</b>	54,0 ± 9,8	54,0 ± 7,8	-	-	-	1,00
<b>Trajanje PB [godine]</b>	9,1 ± 5,4	9,9 ± 5,3	-	-	-	0,61
<b>Zahvaćena strana tela na početku bolesti [% desno]</b>	13 (59%)	18 (60%)	-	-	-	0,43
<b>LEDD [mg]</b>	887,9 ± 348,3	934,8 ± 302,8	-	-	-	0,61
<b>DA LEDD [mg]</b>	269,1 ± 141,2	315,7 ± 177,8	-	-	-	0,32
<b>UPDRS-III</b>	43,1 ± 13,7	47,2 ± 8,0	-	-	-	0,23
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	2,5 ± 0,9	2,6 ± 0,5	-	-	-	0,68

Vrednosti označavaju srednju vrednost ± standardna devijacija (ili učestalosti). P vrednosti se odnose na ANOVA modele (FDR korigovani za multipla poređenja), praćena post-hoc uparenim poređenjima ili Fisherovim testom tačne verovatnoće. Skraćenice: DA=dopaminski agonisti; ZK=zdrave kontrole; PKI=poremećaj kontrole impulsa; Pun=Punding; LEDD=Levodopa Ekvivalentna Dnevna Doza; mg=milligrami; PB=Parkinsonova bolest; UPDRS-III=Unified Parkinson's Disease Rating Scale-motorni pregled.

REZULTATI

**Tabela 4-14.** Bihevioralne i kognitivne karakteristike obolelih od PB i zdravih kontrola.

	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB-Pun+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-Pun+ vs PB- PKI-
<b>N</b>	22	30	30			
<i>Bihevioralne karakteristike</i>						
<b>HDRS</b>	9,1 ± 3,9	4,5 ± 4,1	3,8 ± 5,0	0,001	1,00	0,001
<b>HAMA</b>	4,4 ± 5,0	5,8 ± 5,8	3,2 ± 3,1	1,00	0,14	0,89
<b>Skala Apatije</b>	17,1 ± 5,9	10,9 ± 8,5	1,7 ± 3,6	<0,001	<0,001	0,004
<b>PRS, ukupan skor</b>	10,3 ± 3,3	-	-	-	-	-
<b>PRS, sati utrošeni na punding dnevno</b>	4,6 ± 2,0	-	-	-	-	-
<b>PRS, skor težine</b>	5,7 ± 2,0	-	-	-	-	-
<i>Globalna kognicija</i>						
<b>MMS</b>	28,0 ± 1,9	28,1 ± 3,7	29,7 ± 0,7	0,09	0,07	1,00
<b>ACE-R, ukupan</b>	89,3 ± 7,1	89,6 ± 10,6	96,2 ± 2,8	0,01	0,01	1,00
<i>Pažnja</i>						
<b>ACE-R, pažnja</b>	17,2 ± 0,9	17,4 ± 1,2	17,9 ± 0,5	0,08	0,31	1,00
<b>Raspon cifara, unapred</b>	7,1 ± 1,9	8,0 ± 2,2	7,8 ± 1,9	0,72	1,00	0,38
<i>Pamćenje</i>						
<b>ACE-R, pamćenje</b>	23,4 ± 2,8	23,2 ± 4,2	25,4 ± 1,1	0,12	0,05	1,00
<b>RAVLT, upamćivanje</b>	9,2 ± 2,5	10,4 ± 3,4	11,1 ± 2,5	0,07	1,00	0,43
<b>RAVLT, odloženo prisećanje</b>	6,6 ± 2,9	7,4 ± 3,1	8,6 ± 2,5	0,05	0,39	0,81
<b>RAVLT, rekognicija</b>	11,9 ± 3,4	12,8 ± 3,1	13,9 ± 1,5	0,82	0,76	0,78
<b>RAVLT, lažno prepoznati</b>	3,1 ± 4,2	2,6 ± 3,5	0,5 ± 1,2	0,02	0,03	1,00
<i>Egzekutivne funkcije i radna memorija</i>						
<b>ACE-R, fluentnost</b>	9,5 ± 2,1	10,0 ± 3,0	11,2 ± 1,7	0,60	0,23	1,00
<b>Kategorijalna fluentnost</b>	15,2 ± 4,2	17,2 ± 6,5	19,3 ± 4,1	0,03	0,42	0,54

## REZULTATI

<b>Fonemska fluentnost</b>	29,4 ± 8,1	33,8 ± 10,6	39,6 ± 8,1	0,001	0,07	0,27
<b>Raspon cifara, unazad</b>	5,1 ± 1,7	5,6 ± 2,1	6,4 ± 1,8	0,08	0,43	1,00
<b>Redanje cifara, ukupno</b>	4,0 ± 2,1	5,3 ± 2,1	7,1 ± 2,3	<0,001	0,01	0,09
<b>TMT, A</b>	72,7 ± 36,6	59,5 ± 38,8	43,1 ± 18,9	0,01	0,22	0,47
<b>Stroop test, ukupno</b>	31,7 ± 10,0	33,0 ± 14,9	37,0 ± 11,1	0,46	0,73	1,00
<b><i>Jezik</i></b>						
<b>ACE-R, jezik</b>	24,5 ± 2,7	23,5 ± 3,7	25,9 ± 0,29	0,25	0,01	0,67
<b><i>Vizuospacijalne sposobnosti</i></b>						
<b>ACE-R, vizuospacijalni</b>	14,7 ± 1,6	15,1 ± 1,7	15,8 ± 0,42	0,04	0,28	0,90

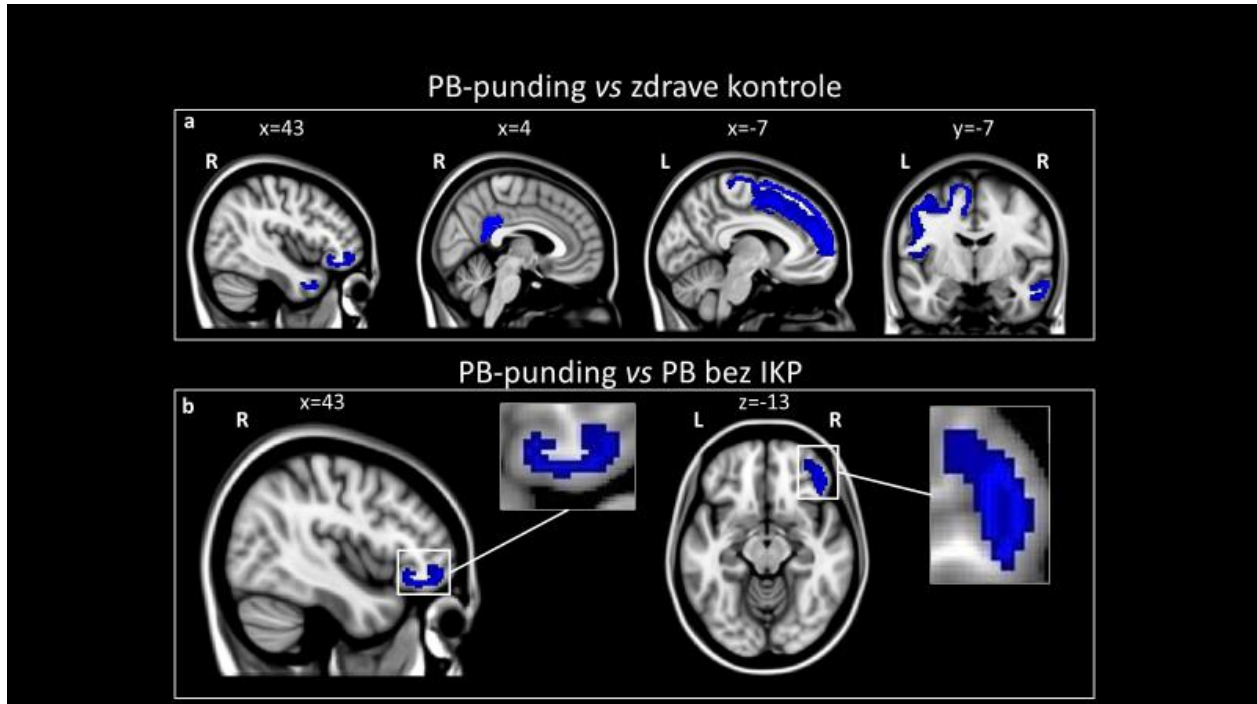
Vrednosti označavaju srednje vrednosti ± standardna devijacija. P vrednosti se odnose na ANOVA modele (FDR korigovane za multipla poređenja), praćeno post-hoc uparenim poređenjima. Skraćenice: ACE-R=Addenbrooke's Kognitivno Ispitivanje-Revidirano; HAMA=Hamiltonova Skala Anksioznosti; ZK=zdrava kontrola; HDRS=Hamiltonova skala depresivnosti; PKI=poremećaj kontrole impulsa; Pun=Punding; MMS= Mini Mental State test; PB=Parkinsonova bolest; PRS=Punding Skala; RAVLT=Rey test auditivnog verbalnog učenja.

*Ispitivanje integriteta sive mase.*

*Debljina korteksa.* U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali istanjenje korteksa levo frontalno i desno temporalno (Tabela 4-15, Slika 4-5A). U poređenju sa zdravim kontrolama i PB-PKI- pacijentima, pacijenti sa pundingom su pokazali istanjenje korteksa u regionu desnog pars orbitalis donjeg frontalnog girusa (Tabela 4-15, Slika 4-5B). Nije bilo razlika u debljini korteksa između zdravih kontrola i pacijenata koji nisu imali PKI.

*Volumetrija amigdala i habenula.* Nije bilo razlike među grupama kada su u pitanju volumetrijska merenja amigdala i habenula. (Tabela 4-16)

**Slika 4-5.** Istanjenje korteksa kod grupa pacijenata u poređenju sa zdravim kontrolama



Regionalno kortikalno istanjenje (u plavoj boji) kod PB-punding pacijenta u poređenju sa zdravim kontrolama (a) i PB-bez IKP (b). Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute templejta u neurološkoj konvenciji (desno je desno) i prikazani na  $p < 0.05$  FDR korigovano za multipla poređenja. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest.

**Tabela 4-15.** Regionalna prosečna debljina korteksa kod pacijenata i zdravih kontrola

	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB- Pun+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-Pun+ vs PB-PKI-
<i>Frontalni lobus</i>						
<b>L frontalis superior</b>	2,37 ± 0,24	2,47 ± 0,15	2,48 ± 0,10	0,04	1,00	0,11
<b>L precentralis</b>	2,24 ± 0,23	2,31 ± 0,15	2,38 ± 0,10	0,01	0,19	0,49
<b>D frontalis inferior, pars orbitalis</b>	2,36 ± 0,13	2,48 ± 0,18	2,48 ± 0,11	0,02	1,00	0,02
<i>Temporalni lobus</i>						
<b>D temporalis medius</b>	2,58 ± 0,11	2,62 ± 0,13	2,67 ± 0,10	0,02	0,16	0,97
<i>Parietalni lobus</i>						
<b>D isthmus cinguli</b>	1,95 ± 0,14	2,00 ± 0,13	2,06 ± 0,13	0,01	0,25	0,42

Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost ± standardna devijacija [mm]. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, praćeno post-hoc uparenim poređenjima, FDR korigovano za multipla poređenja. Samo kortikalni regioni kod kojih su nađene statistički značajne razlike su prikazani. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PKI=poremećaj kontrole impulsa; Pun=punding; L=levo; PB= Parkinsonova bolest; D= desno.

**Tabela 4-16.** Volumeni habenula i amigdala kod grupa pacijenata i zdravih kontrola.

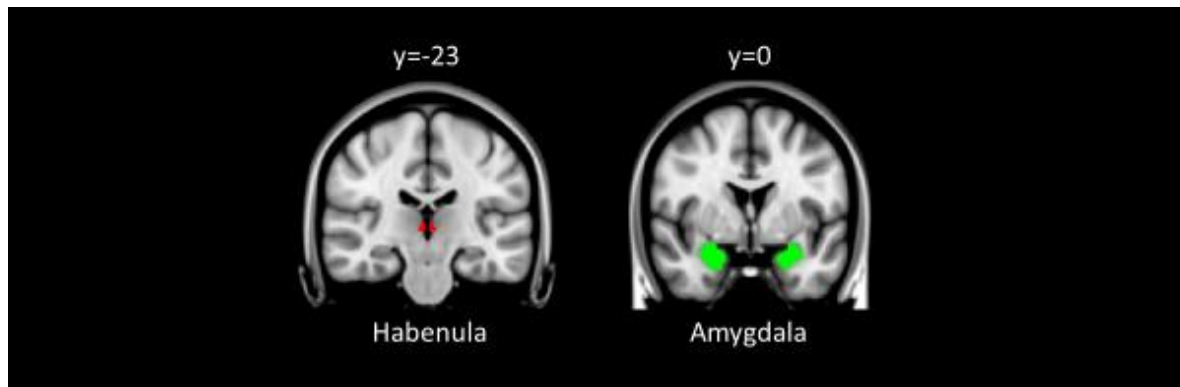
	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB-Pun+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-Pun+ vs PB- PKI-
<b>L amigdala</b>	1476,7 ± 213,2	1419,5 ± 218,4	1345,1 ± 255,5	0,14	0,65	1,00
<b>D amigdala</b>	1385,3 ± 202,9	1423,9 ± 279,7	1333,5 ± 328,7	1,00	0,65	1,00
<b>L habenula</b>	112,1 ± 36,3	120,9 ± 33,1	121,1 ± 21,5	0,90	1,00	0,93
<b>D habenula</b>	116,6 ± 36,4	129,5 ± 31,2	124,0 ± 21,0	1,00	1,00	0,37

Vrednosti su aritmetičke sredine ± standardne devijacije [mm<sup>3</sup>]. Volumeni su normalizovani na sledeći način: (sirovi volumen ispitanika/totalni intrakranijalni volumen ispitanika [TICV]) \* srednja vrednost TICV za celu grupu. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, praćeno post-hoc uparenim poređenjima, FDR korigovano za multipla poređenja. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PKI=poremećaj kontrole impulsa; Pun=punding; PB= Parkinsonova bolest; D=desno; L=levo.



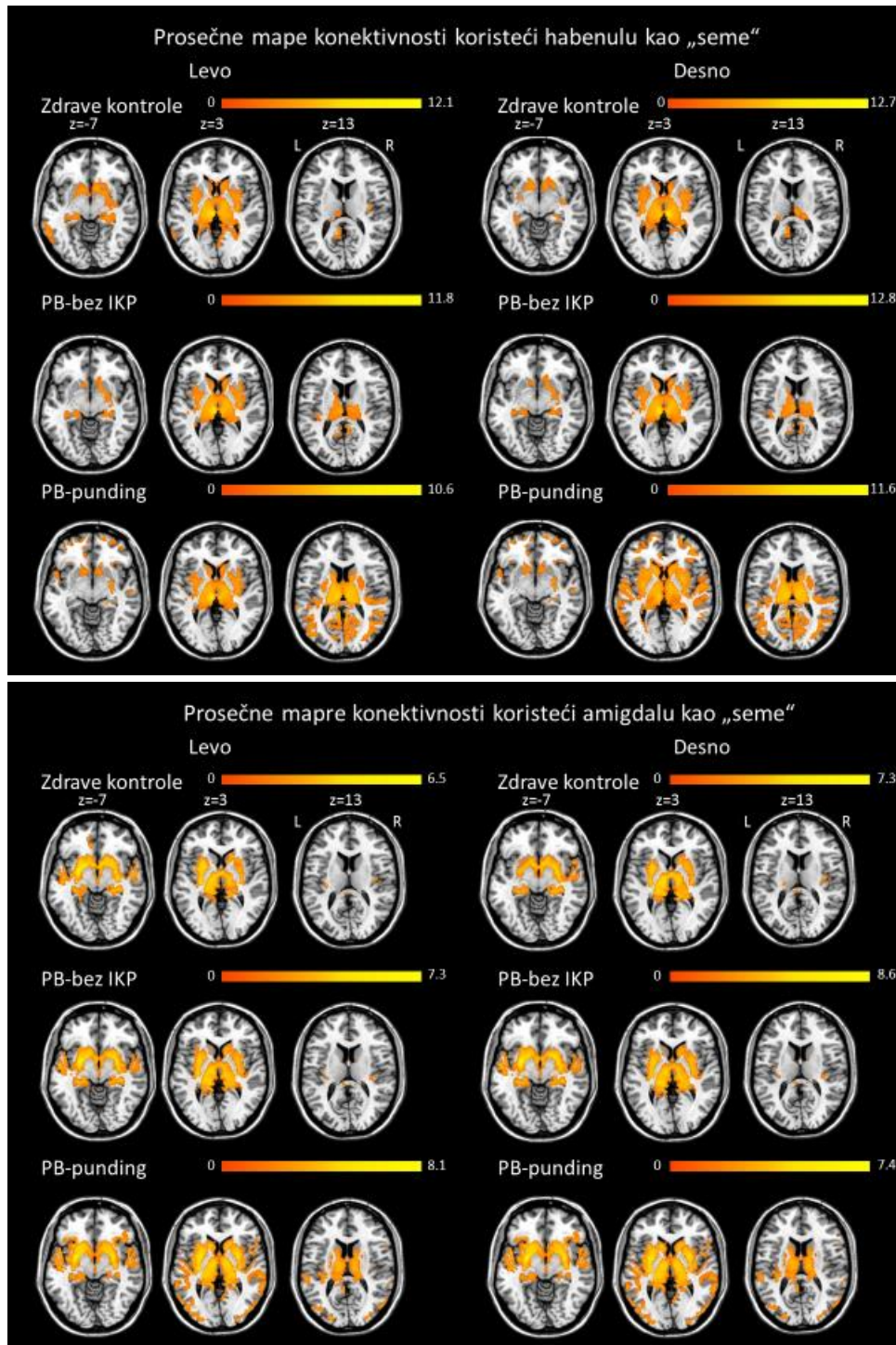
*Funkcionalna konektivnost mozga u mirovanju zasnovana na “semenu”.* Primenjenom metodologijom su nakon definisanja “semena” amigdala i habenula (Slika 4-6) dobijene prosečne mape funkcionalne konektivnosti za oba definisana regiona (Slika 4-7, gornji i donji pano) za svaku grupu ispitanika zasebno (PB-pun+ pacijenti PB-PKI- pacijenti i zdrave kontrole)

**Slika 4-6.** “Semena” od interesa za funkcionalnu konektivnost



“Semena” od interesa predstavljala su habenula (crveno) i amigdala (zeleno) bilateralno. Semena su postavljena preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno)

**Slika 4-7.** Prosečna mape konektivnosti grupa pacijenata i zdravih kontrola koristeći bilateralno habenulu (gornji pano) i amigdal (donji pano) kao “seme” od interesa



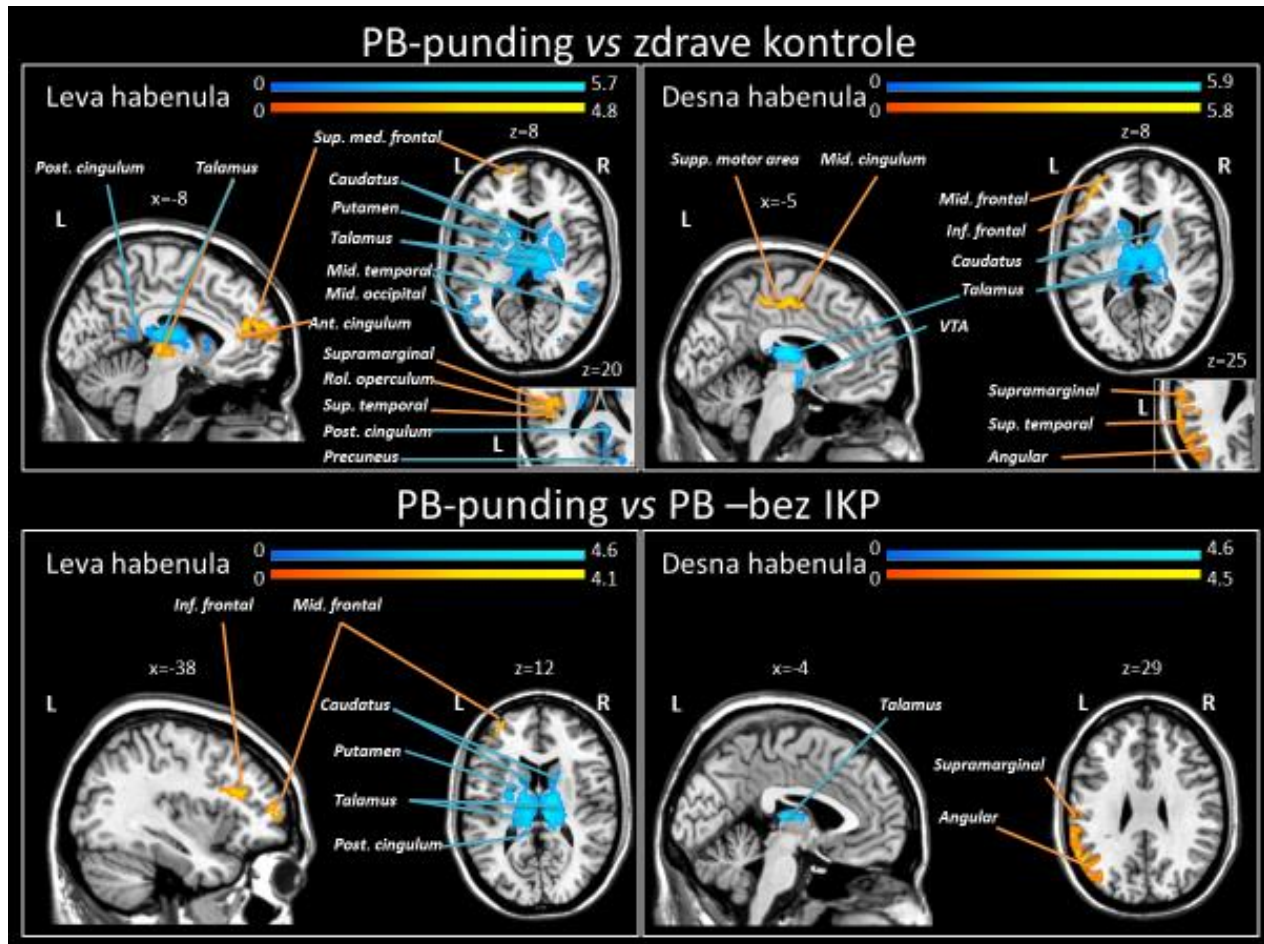
Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazano na  $p < 0.05$  FWE korigovano za multipla poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga i masku za sivu masu. Obojeni stubići reprezentuju z-vrednosti. Skraćenice: IKP=Impulsivno Kompulsivna Ponašanja; PB=Parkinsonova bolest

Nije bilo razlika u funkcionalnoj konektivnosti habenula niti amigdala između PB-PKI-pacijenata i zdravih kontrola ni u jednom poređenju.

a) Leva habenula. U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali smanjenu konektivnost između leve habenula i levog ventralnog talamusa, frontalnih, zadnjih temporalnih i parijetalnih regiona; kao i povišenu konektivnost između leve habenula i dorzalnog talamusa, strijatuma, temporalnog korteksa i okcipitalnih regiona bilateralno. U poređenju sa pacijentima iz PB-PKI- grupe, PB-Pun+ pacijenti su pokazali smanjenu konektivnost između leve habenula i frontalnog korteksa i povišenu konektivnost između leve habenula i talamusa i strijatuma bilateralno kao i levog posteriornog cinguluma (Slika 4-8, Tabela 4-17).

b) Desna habenula. U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali smanjenu konektivnost između desne habenula i levih frontalnih, parijetalnih i temporalnih regiona i povišenu konektivnost između desne habenula i dorzalnog talamusa i kaudatusa bilateralno, levog posteriornog cinguluma i međumozga (ventralne tegmentalne aee). U poređenju sa PB-PKI-grupom, PB-Pun+ pacijenti su pokazali smanjenu konektivnost između desne habenula i posteriornih parijetalnih regiona i povišenu konektivnost između desne habenule i dorzalnog talamusa bilateralno (Slika 4-8, Tabela 4-17).

**Slika 4-8.** Regioni gde su PB-punding pacijenti pokazali povišenu (hladne boje) ili sniženu (tople boje) funkcionalnu konektivnost habenula bilateralno u poređenju sa zdravim kontrolama (gornji panel) i PB-bez IKP pacijentima (donji panel)

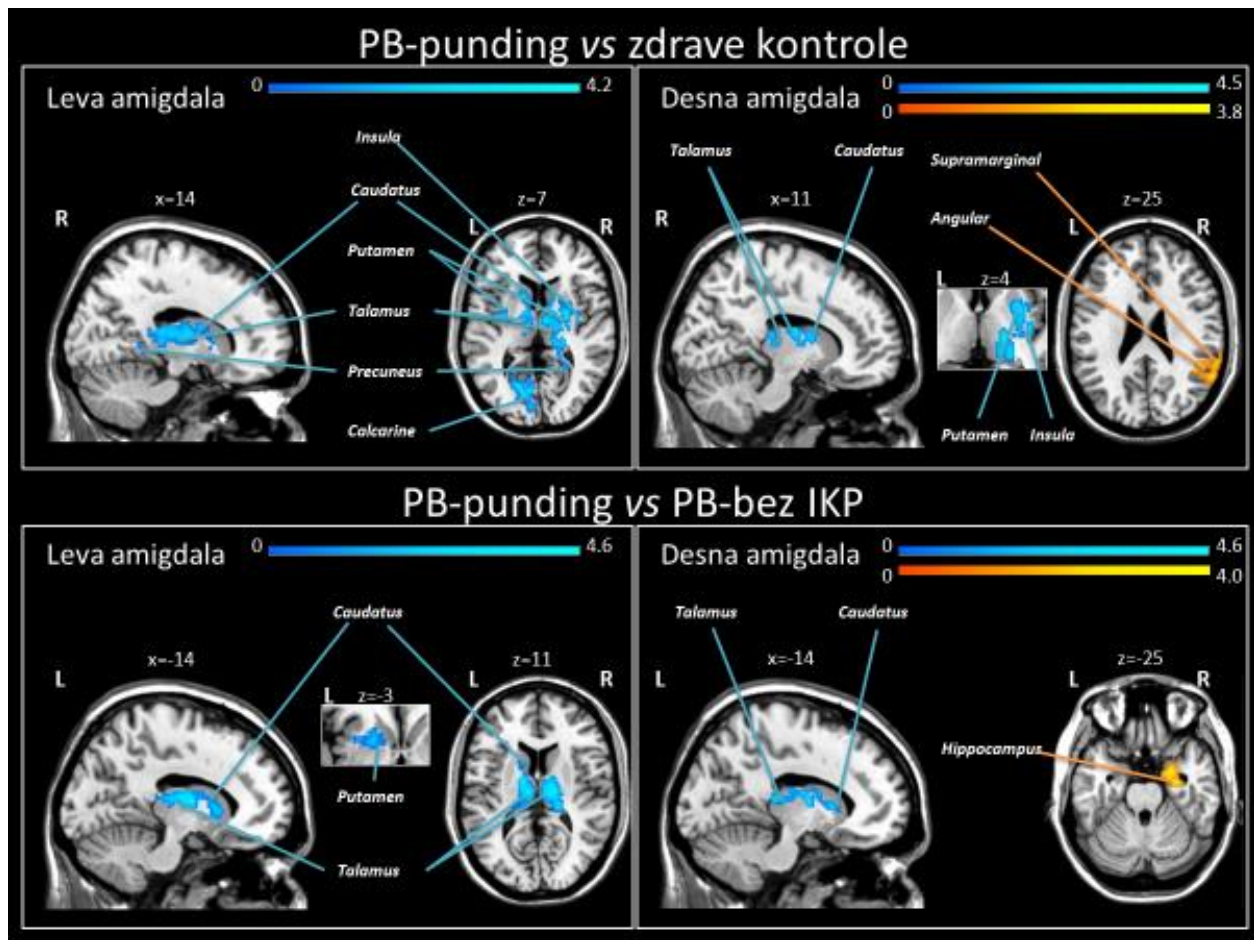


Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazani na  $p < 0.05$  FWE korigovano za multipla poređenja, primenjujući pojačanje klastera bez praga i masku za sivu masu. Obojeni stubići predstavljaju Z vrednosti. Skraćenice: IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest

c) Leva amigdala. U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali pojačanu konektivnost između leve amigdale i strijatuma i talamusa bilateralno, zatim između leve amigdale i levog kalkarinog korteksa, desne insule i prekuneusa. U poređenju sa PB-PKI- grupom pacijenata, PB-Pun+ pacijenti su pokazali povišenu konektivnost između leve amigdale i talamusa bilateralno kao i levog strijatuma. Nije bilo zona snižene konektivnosti leve amigdale u poređenjima PB-Pun+ pacijenata ni sa zdravim kontrolama ni sa PB-PKI- pacijentima (Tabela 4-17, Slika 4-9).

d) Desna amigdala. U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-punding pacijenti su pokazali sniženu konektivnost između desne amigdale i desnih posteriornih parijetalnih regiona, kao i pojačanu konektivnost između desne amigdale i desnog talamusa, strijatuma i insule. U poređenju sa PB-bez IKP, PB-punding pacijenti su pokazali sniženu konektivnost između desne amigdale i desnog hipokampusa, kao i pojačane konektivnosti između desne amigdale i levog talamusa i kaudatusa (Tabela 4-17, Slika 4-9).

**Slika 4-9.** Regioni gde su PB-punding pacijenti pokazali povišenu (hladne boje) ili sniženu (tople boje) funkcionalnu konektivnost amigdala bilateralno u poređenju sa zdravim kontrolama (gornji panel) i PB-bez IKP pacijentima (donji panel)



Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazani na  $p < 0.05$  FWE korigovano za multipla poređenja, primenjujući pojačanje klastera bez praga i masku za sivu masu. Obojeni stubići predstavljaju Z vrednosti. Skraćenice: IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest

**Tabela 4-17.** Poređenja među grupama funkcionalne konektivnosti zasnovane na “semenima od interesa” habenula i amigdale bilateralno.

<b>Region</b>		<b>Veličina klastera (broj voksela)</b>	<b>Z</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	
<b><i>Leva habenula</i></b>							
<b>PB-Pun+ &lt; ZK</b>	L temporalis superior	314	3.70	-54	-30	20	
	L supramarginalis		3.63	-58	-16	22	
	L Rolandic operculum		3.42	-46	-20	18	
	L thalamus, prefrontalne veze	229	4.84	-4	-24	4	
	L superior frontalis medialis	218	4.38	-12	66	10	
	L anterior cingulum		4.34	-4	54	12	
	L precentralis	208	4.29	-42	-6	48	
<b>PB-Pun+ &gt; ZK</b>	D thalamus, prefrontalne veze	2101	5.71	12	-14	12	
	L thalamus, prefrontalne veze		5.25	-16	-18	14	
	L caudatus		3.75	-14	16	2	
	D caudatus		3.20	14	10	10	
	L putamen		2.96	-22	8	6	
	D precuneus	303	4.27	4	-56	16	
	D posterior cingulum		4.25	2	-42	16	
	L posterior cingulum		2.58	-4	-39	24	
	D temporal medius	301	4.10	46	-26	0	
	L occipitalis medius	207	4.35	-46	-76	12	
	L temporalis medius		2.62	-46	-50	14	
	D putamen	197	4.43	26	2	10	
	<b>PB-Pun+ &lt; PB-PKI-</b>	L frontalis medius	199	4.12	-38	54	6
		L frontalis inferior, pars triangularis		3.76	-52	30	16
	<b>PB-Pun+ &gt; PB-PKI-</b>	D thalamus, temporalne konekcije	1528	4.61	8	-24	14
L thalamus, premotorne konekcije			4.31	-18	-14	14	
L posterior cingulum			4.28	-12	-38	12	
L caudatus			4.17	-16	14	4	
L putamen			4.02	-20	12	4	
D caudatus			2.83	14	10	8	
<b><i>Desna habenula</i></b>							
<b>PB-Pun+ &lt; ZK</b>	L temporalis superior	683	5.81	-52	-30	20	
	L supramarginalis		4.59	-64	-36	28	
	L angularis		3.16	-52	-58	26	
	L frontalis medius	359	4.65	-36	12	42	
	L frontalis medius	306	5.10	-38	54	6	
	L frontalis inferior, pars triangularis		4.74	-50	34	18	
	L cingulum medialis	199	3.83	-10	-14	48	
	L SMA		3.21	-4	-14	54	
<b>PB-Pun+ &gt; ZK</b>	D thalamus, prefrontalne konekcije	1833	5.97	16	-16	14	
	L caudatus		5.09	-18	-18	16	

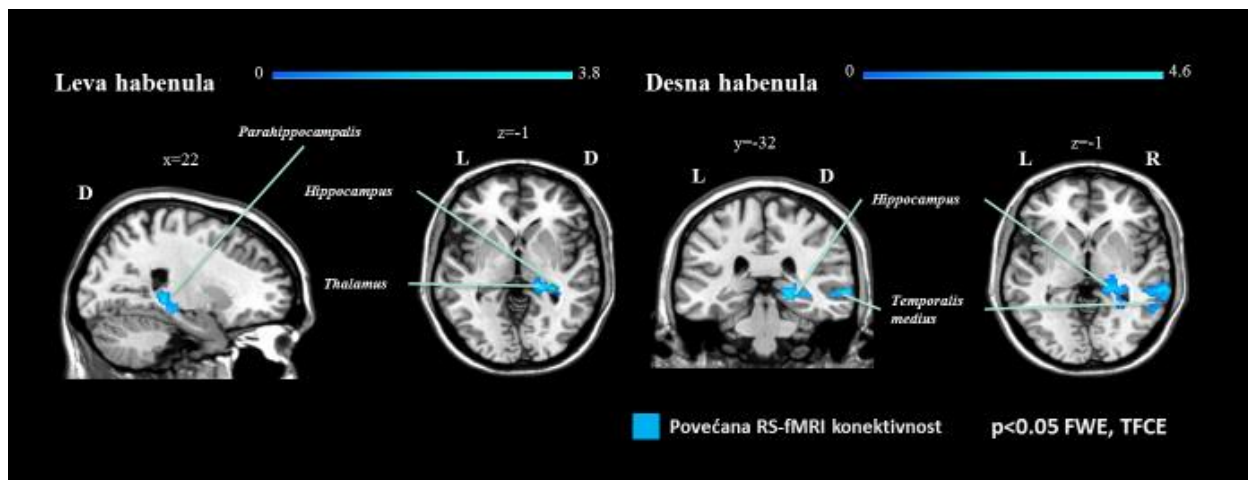
	L thalamus, prefrontalne konekcije		5.03	-12	-10	12
	L posterior cingulum		3.19	-12	38	14
	L mesencephalon (ventralna tegmentalna area)		3.11	-10	38	12
	D caudatus		2.85	16	13	7
<b>PB-Pun+ &lt;PB-PKI-</b>	L supramarginalis	403	4.54	-64	-36	28
	L angularis		4.35	-54	-58	28
<b>PB-Pun+ &gt;PB-PKI-</b>	L thalamus, premotorne konekcije	759	4.66	-18	-16	16
	D thalamus, prefrontalne konekcije		4.02	12	-22	12
	D thalamus, zadnje parijetalne konekcije		4.01	-20	-24	16
<i>Leva amigdala</i>						
<b>PB-Pun+ &gt; ZK</b>	D thalamus, temporalne konekcije	1520	4.07	8	-18	14
	D precuneus		3.89	20	-44	10
	D thalamus, prefrontalne konekcije		3.77	12	-6	12
	L caudate		3.65	-16	12	6
	D caudatus		2.90	12	6	12
	L putamen		3.23	-32	-6	4
	L thalamus, prefrontalne konekcije		3.2	-10	-16	12
	D putamen	407	4.23	26	-2	-4
	D insula		3.67	36	-12	2
	L calcarine	265	4.02	-16	-76	6
<b>PB-Pun+ &gt; PB-PKI-</b>	L thalamus, prefrontalne konekcije	474	4.40	-8	-16	10
	L caudatus		3.23	-16	4	14
	L putamen		2.97	-20	12	-2
	D thalamus, prefrontalne konekcije	446	4.67	16	-14	10
<i>Desna amigdala</i>						
<b>PB-Pun+ &lt; ZK</b>	D angularis	234	3.79	58	-54	24
	D supramarginalis		3.77	60	-44	28
<b>PB-Pun+ &gt; ZK</b>	D thalamus, temporalne konekcije	466	4.54	10	-10	16
	D caudatus		3.23	12	4	14
	D putamen	338	3.94	28	-10	10
	D insula		3.75	38	-10	0
<b>PD-Pun+ &lt; PB-PKI-</b>	D amigdala	274	4.01	20	-2	-20
	D hippocampus		3.19	30	-8	-26
<b>PB-Pun+ &gt; PB-PKI-</b>	L thalamus, prefrontalne konekcije	294	3.53	-10	-4	5
	L caudatus		2.47	-14	12	4

Koordinate (x, y, z) su u Montreal Neurological Institute prostoru. Rezultati su prikazani na  $p < 0.05$ , FWE korigovani za multipla poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga i maskirajući za sivu masu. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PKI=poremećaj kontrole impulsa; Pun=punding; PB= Parkinsonova bolest; D=desno; L=levo; SMA=suplementarna motorna area.



e) Korelacije. PB-Pun+ pacijenti su pokazali značajnu korelaciju sati potrošenih na punding u toku dana i funkcionalne konektivnosti leve habenula sa desnim parahipokampalnim girusom, hipokampusom i talamusom i desne habenule sa desnim hipokampusom i srednjim temporalnim girusom (što znači da su pacijenti sa većim brojem sati u toku dana potrošenim na punding imali veću konektivnost i obrnuto) (Slika 4-10, Tabela 4-18). Nije bilo korelacija između funkcionalne konektivnosti habenula i težine pundinga mereno Skalom za procenu težine pundinga niti sa totalnim skorom ove skale. Dodatno, nismo našli korelacije funkcionalne konektivnosti amigdale sa skorovima i subskorovima ove skale.

**Slika 4-10.** Korelacije funkcionalne konektivnosti habenula i broja sati potrošenih na punding tokom dana.



Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazani na  $p < 0.05$  FWE korigovano za multipla poređenja, primenjujući pojačanje klastera bez praga i masku za sivu masu. Obojeni stubići predstavljaju Z vrednosti. Skraćenice: IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest

**Tabela 4-18.** Korelacije broja sati potrošenih na punding u toku dana i funkcionalne konektivnosti zasnovane na “semenu” od interesa kod PB-punding pacijenata.

<b>Region</b>	<b>Veličina klastera (broj voksela)</b>	<b>Z</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	
<b><i>Leva habenula</i></b>						
<b>PB-Pun+</b>	D parahippocampalis	206	3.82	20	-30	-10
	D hippocampus		3.8	18	-34	-2
	D thalamus (temporalne konekcije)		2.69	16	-30	0
<b><i>Desna habenula</i></b>						
<b>PB-Pun-</b>	D temporalis medius	314	4.58	62	-36	-2
	D hippocampus	218	3.92	18	-32	-4

Koordinate (x, y, z) su u Montreal Neurological Institute prostoru. Rezultati su prikazani na  $p < 0.05$ , FEW korigovani za multipla poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga i maskirajući za sivu masu. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; PB= Parkinsonova bolest; Pun=punding; D=desno.

## 2) Mikrostrukturno oštećenje traktova bele mase kod pacijenata sa pundingom u Parkinsonovoj bolesti

*Kliničke, kognitivne i bihevioralne karakteristike ispitanika.* Grupe pacijenata su bile slične po starosti, polu i godinama obrazovanja (Tabela 4-19). U skladu sa primenjenom metodologijom uparivanja grupa, nije bilo razlika između grupa pacijenata prema starosti na početku bolesti, dužini trajanja i Hoehn i Yahr stadijumu bolesti, težini motorne onesposobljenosti mereno UPDRS skalom (motorni pregled), kao ni po LEDD. Grupe pacijenata su međusobno bile slične po stepenu kognitivnog deficita (Tabela 4-19).

Obe grupe pacijenata su imale lošija postignuća na testovima globalne kognicije. U poređenju sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su imali lošija postignuća na testovima pažnje, egzekutivnih funkcija i vizuospacijalnih sposobnosti, dok su pacijenti u grupi PB-PKI- imali lošija postignuća na testovima pamćenja i jezika. Dodatno, PB-Pun+ pacijenti su imali više prosečne skorove na Skali apatije u poređenju sa zdravim kontrolama i sa PB-PKI- pacijentima, dok su na Hamiltonovoj skali depresije imali viši prosečan skor samo od zdravih kontrola. (Tabela 4-19).

REZULTATI

**Tabela 4-19.** Demografske, kliničke i neuropsihološke karakteristike pacijenata i zdravih kontrola.

	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB-Pun+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-Pun+ vs PB-PKI-
<b>Broj</b>	21	28	28	-	-	-
<b>Starost ispitanika (godine)</b>	63,8 ± 8,8	63,6 ± 6,5	61,9 ± 8,3	1,00	1,00	1,00
<b>Pol (N, % muškaraca)</b>	18 (86%)	19 (68%)	19 (68%)	0,20	1,00	0,20
<b>Obrazovanje (godine)</b>	12,05 ± 2,7	11,8 ± 2,4	12,3 ± 2,7	1,00	1,00	1,00
<b>Starost na početku bolesti (godine)</b>	54,3 ± 9,9	53,9 ± 8,0	-	-	-	0,84
<b>Dužina trajanja bolesti (godine)</b>	9,4 ± 5,4	9,7 ± 5,4	-	-	-	0,83
<b>LEDD (mg)</b>	908,8 ± 342,5	936,4 ± 303,8	-	-	-	0,77
<b>UPDRS-III</b>	43,9 ± 13,5	47,3 ± 8,2	-	-	-	0,32
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	2,5 ± 0,9	2,6 ± 0,5	-	-	-	0,69
<b>HDRS</b>	9,2 ± 3,9	4,5 ± 4,0	3,8 ± 5,0	0,001	1,00	0,001
<b>HAMA</b>	4,5 ± 5,0	5,5 ± 5,4	3,2 ± 3,1	1,00	0,27	1,00
<b>Skala Apatije</b>	17,3 ± 6,0	10,8 ± 8,8	1,6 ± 3,7	<0,001	<0,001	0,004
<b>PRS, ukupno</b>	10,4 ± 3,4	-	-	-	-	-
<b>PRS, sati potrošeni na punding</b>	4,6 ± 2,0	-	-	-	-	-
<b>PRS, težina pundinga</b>	5,7 ± 2,1	-	-	-	-	-
<b>Punding - trajanje (godine)</b>	4,5 ± 3,3	-	-	-	-	-
<b>Globalna kognicija</b>						
<b>MMS</b>	27,9 ± 1,8	28,1 ± 3,8	29,8 ± 0,6	0,08	0,07	1,00
<b>ACE-R, ukupno</b>	89,2 ± 7,3	89,5 ± 10,8	96,3 ± 2,8	0,02	0,01	1,00
<b>Pažnja</b>						
<b>ACE-R, pažnja</b>	17,2 ± 0,9	17,5 ± 1,2	18,0 ± 0,2	0,03	0,21	0,94

REZULTATI

<i>Pamćenje</i>						
<b>ACE-R, pamćenje</b>	23,4 ± 2,9	23,1 ± 4,4	25,4 ± 1,1	0,13	0,04	1,00
<b>RAVLT, upamćivanje</b>	9,2 ± 2,5	10,2 ± 3,4	11,1 ± 2,5	0,09	0,80	0,68
<b>RAVLT, odloženo prisećanje</b>	6,6 ± 3,0	7,4 ± 3,2	8,6 ± 2,5	0,08	0,47	0,99
<b>RAVLT, rekognicija</b>	11,9 ± 3,4	12,8 ± 3,2	13,8 ± 1,5	0,08	0,56	0,85
<b>Raspon cifara, unapred</b>	7,1 ± 2,0	7,8 ± 2,2	7,9 ± 1,9	0,73	1,00	0,69
<i>Egzekutivne funkcije</i>						
<b>ACE-R, fluentnost</b>	9,5 ± 2,2	10,0 ± 3,0	11,2 ± 1,7	0,07	0,24	1,00
<b>Kategorijalna fluentnost</b>	15,3 ± 4,2	16,8 ± 6,1	19,5 ± 4,1	0,02	0,16	0,99
<b>Fonemska fluentnost</b>	29,5 ± 8,2	33,8 ± 9,9	39,4 ± 8,2	0,001	0,09	0,29
<b>Raspon cifara, unazad</b>	5,1 ± 1,8	5,6 ± 2,1	6,4 ± 1,9	0,07	0,47	0,96
<b>TMT, A</b>	73,3 ± 37,4	60,0 ± 39,8	42,9 ± 19,3	0,01	0,23	0,53
<b>Stroop Test, ukupno</b>	31,7 ± 10,3	33,2 ± 14,2	36,5 ± 11,1	0,58	1,00	1,00
<i>Jezik</i>						
<b>ACE-R, jezik</b>	24,4 ± 2,8	23,4 ± 3,8	25,9 ± 0,29	0,27	0,01	0,68
<i>Vizuospacijalne sposobnosti</i>						
<b>ACE-R, vizuospacijalne</b>	14,7 ± 1,6	15,1 ± 1,8	15,8 ± 0,40	0,03	0,29	0,74

Vrednosti označavaju aritmetičku sredinu ± standardna devijacija (ili učestalosti). P vrednosti se odnose na ANOVA modele ili Fisherov test tačne verovatnoće, praćeno post-hov uparenim poređenjima. Skraćenice: ACE-R=Addenbrookovo Kognitivno Ispitivanje-Revidirano; HAMA=Hamiltonova skala anksioznosti; ZK= zdrava kontrola; HDRS= Hamiltonova skala depresije; PKI= poremećaj kontrole impulsa; Pun=punding; LEDD= Levodopa Ekvivalentna Dnevna Doza; mg= miligrami; MMS= Mini Mental Status; PB= Parkinsonova bolest; PRS= Punding skala; RAVLT= Rey test auditornog verbalnog učenja; TMT= Trail Making Test; UPDRS-III= Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III.

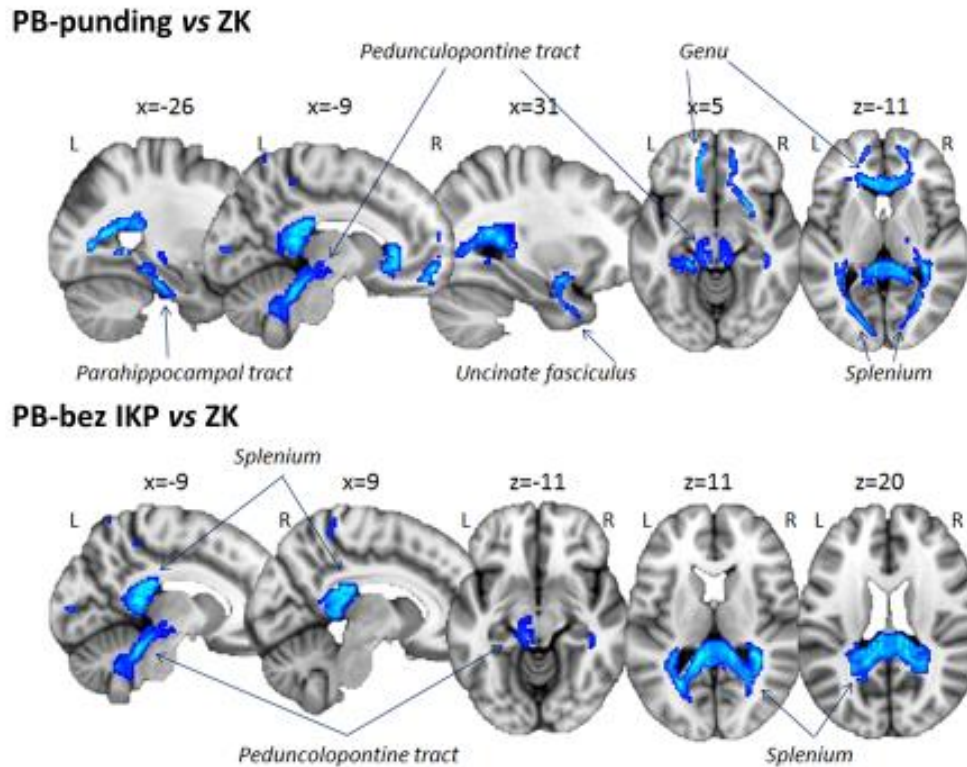
*Traktografija.* U poređenju sa kontrolama, obe grupe pacijenata su pokazale povišenu axD levog pedunkulopontinog trakta, i povišenu MD i axD spleniuma corpora callosuma. (Tabela 4-19, Slika 4-11). Dalje, u poređenju sa kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali: sniženu FA, povišenu MD i povišenu radD levog parahipokampalnog trakta, povišenu MD i radD levog pedunkulopontinog trakta; povišenu MD i axD desnog fascikulusa uncinatusa i povišenu MD genu corpora callosuma (Tabela 4-20, Slika 4-11, donji panel). Većina ovih nalaza su ostali značajni i nakon korigovanja za skorove na skali depresije, dok je samo nekoliko ostalo značajno nakon korigovanja za skorove apatije (Tabela 4-20).

Prilagođavanjem za skorove depresije, a takođe i za skorove apatije, registruje se povišena MD i radD genu corpus callosum u poređenju PB-Pun+ pacijenata i PB-PKI- pacijenata (Tabela 4-20, Slika 4-12). Prilagođavanjem samo za skorove depresije, registrovana je povišena MD levog pedunkulopontinog trakta u poređenju PD-Pun+ pacijenata i PB-PKI- (Tabela 4-20, Slika 4-12). Najzad, dodajući i skorove težine depresije i apatije kao kovarijate, PB-Pun+ pacijenti su pokazali povišenu MD i radD genu corpora callosuma u poređenju kako sa zdravim kontrolama tako i sa PB-PKI- pacijentima, i povišenu MD i axD levog pedunkulopontinog trakta samo u poređenju sa kontrolama (Tabela 4-20).

Najveću sposobnost u diskriminisanju PB-Pun+ pacijenta i PB-PKI- pacijenata smo postigli pomoću radD vrednosti genu corpus callosuma (specifičnost: 0.71; sensitivnost: 0.67; preciznost: 0.70) i MD vrednosti genu corpus callosuma (specifičnost: 0.79; senzitivnost: 0.62; preciznost: 0.69), praćeno vrednostima MD levog pedunkulopontinog trakta (specifičnost: 0.68; senzitivnost 0.67; preciznost: 0.64).

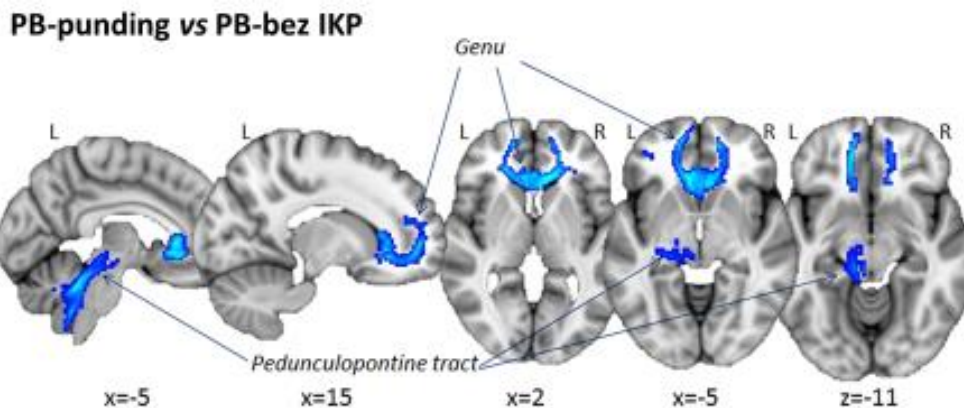
Kod PB-Pun+ pacijenata nismo našli značajne korelacije između skorova Punding skale i merenja traktova bele mase.

**Slika 4-11.** Šematska reprezentacija oštećenja traktova bele mase (cijan boja) kod PB-punding i PB-bez IKP pacijenata u poređenju sa zdravim kontrolama.



Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (levo je levo). Brojevi su prostorne coordinate u MNI prostoru. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest.

**Slika 4-12.** Šematska reprezentacija oštećenja traktova bele mase (cijan boja) kod PB-punding pacijenata u poređenju sa PB-bez IKP



Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (levo je levo). Brojevi su prostorne coordinate u MNI prostoru. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; IKP=impulsivno-kompulsivna ponašanja; PB=Parkinsonova bolest.

REZULTATI

**Tabela 4-20.** Difuziona Tenzor MR merenja traktova bele mase kod pacijenata i zdravih kontrola.

Trakt	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB-Pun+ vs ZK	P PB-PKI- vs ZK	p PB-Pun+ vs PB- PKI-	PB-Pun+	PB-PKI-	ZK	p PB- Pun+ vs ZK	P PB- PKI- vs ZK	p PB- Pun+ vs PB- PKI-
	<b>FA</b>						<b>MD [x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>]</b>					
<b>CC genu</b>	0.51±0.04	0.51±0.04	0.52±0.02	0.67	0.75	0.67	0.98±0.08	0.93±0.08	0.93±0.06	0.04 <sup>D,A,DA</sup>	0.68	0.05 <sup>D,A,DA</sup>
<b>CC splenium</b>	0.60±0.02	0.60±0.03	0.60±0.02	0.88	0.52	0.52	0.98±0.05	0.98±0.07	0.94±0.05	0.04 <sup>D</sup>	0.04 <sup>D</sup>	0.97
<b>D uncinata</b>	0.41±0.08	0.43±0.04	0.43±0.06	0.30	0.92	0.30	0.90±0.13	0.86±0.04	0.84±0.05	0.03	0.36	0.12
<b>L PHC</b>	0.37±0.04	0.39±0.05	0.41±0.03	0.02 <sup>D</sup>	0.21	0.15	0.88±0.07	0.84±0.05	0.83±0.04	0.01 <sup>D</sup>	0.28	0.06
<b>L PPT</b>	0.52±0.03	0.52±0.03	0.52±0.02	0.81	0.81	0.81	0.94±0.05	0.92±0.06	0.88±0.05	0.002 <sup>D,D,A</sup>	0.05 <sup>D</sup>	0.13 <sup>D</sup>
<b>D PPT</b>	0.53±0.03	0.52±0.03	0.52±0.02	0.86	0.94	0.86	0.89±0.05	0.87±0.06	0.86±0.05	0.13	0.42	0.30
	<b>axD [x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>]</b>						<b>radD [x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>]</b>					
<b>CC genu</b>	1.58±0.11	1.52±0.11	1.51±0.09	0.08	0.64	0.11	0.68±0.08	0.64±0.08	0.63±0.06	0.06 <sup>D,A,DA</sup>	0.75	0.06 <sup>D,A,DA</sup>
<b>CC splenium</b>	1.72±0.08	1.71±0.09	1.66±0.07	0.03 <sup>D</sup>	0.03 <sup>D</sup>	0.84	0.62±0.05	0.62±0.07	0.59±0.04	0.09 <sup>D</sup>	0.07 <sup>D</sup>	0.81
<b>D uncinata</b>	1.31±0.09	1.30±0.05	1.26±0.05	0.04 <sup>D</sup>	0.07 <sup>D</sup>	0.51	0.69±0.16	0.64±0.05	0.62±0.07	0.07	0.66	0.09
<b>L PHC</b>	1.24±0.07	1.21±0.05	1.21±0.05	0.25	0.68	0.26	0.70±0.08	0.66±0.06	0.64±0.05	0.01 <sup>D</sup>	0.23	0.06
<b>L PPT</b>	1.49±0.09	1.47±0.07	1.42±0.07	0.001 <sup>D,A,DA</sup>	0.02 <sup>D</sup>	0.19	0.66±0.05	0.64±0.06	0.62±0.05	0.02 <sup>D</sup>	0.16	0.16
<b>D PPT</b>	1.45±0.07	1.41±0.08	1.39±0.07	0.04	0.34	0.16	0.61±0.05	0.60±0.06	0.59±0.05	0.54	0.57	0.57

Vrednosti su aritmetičke sredine ± standardne devijacije. Samo vrednosti koje su pokazale značajne razlike među grupama su prikazane. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, FDR korigovane za multipla poređenja. <sup>D</sup>= p<sub>FDR</sub><0.05 prilagođavajući za skorove na Hamiltonovoj skali depresije; <sup>A</sup>= p<sub>FDR</sub><0.05 prilagođavajući za skorove na Skali apatije; <sup>DA</sup>= p<sub>FDR</sub><0.05 prilagođavajući istovremeno za skorove na Hamiltonovoj skali depresije i na Skali apatije. Skraćenice: axD=aksijalna difuzivnost; CC=corpus callosum; ZK=zdrave kontrole; PKI=poremećaj kontrole impulsa; FA=Frakciona anizotropija; L=levo; MD=Srednja difuzivnost; PB=Parkinsonova bolest; D=desno; radD=radijalna difuzivnost.



## 5. DISKUSIJA

### *Učestalost i kliničke karakteristike poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti*

Naša studija je jedina studija sprovedena u istočnoj Evropi koja se bavila procenom učestalosti PKI kod obolelih od PB, kao i kliničkih karakteristika povezanih sa njihovom pojavom. U našoj studiji procenjena je učestalost PKI u PB na 22,5% pacijenata, pri čemu je najčešći bio punding koji je ispoljavalo 11,6% pacijenata. Pacijenti koji su imali PKI su bili češće muškog pola, ranijeg početka bolesti i duže su bili na antiparkinsonskoj terapiji, koja je bila i u višim dnevnim dozama. Takođe, ovi pacijenti su imali više simptoma depresije i anksioznosti, kao i povišenu impulsivnost mereno odgovarajućim kliničkim skalama. Kao nezavisni faktori povezani sa pojavom PKI u PB izdvojili su se muški pol, raniji početak bolesti i viši skor na Bekovoj skali depresije.

Kada se diskutuje učestalost PKI mora se imati u vidu velika heterogenost primenjene metodologije, a takođe i činjenica da su se pojedine studije bavile selektivno pojedinim podtipovima PKI što svakako može značajno uticati na procenjenu učestalost. Inicijalno se smatralo da postoji razlika u učestalosti PKI, u smislu njihove ređe pojave na istočnoj polulopti, međutim, sa pojavom novijih skrining instrumenata koji se sve univerzalnije koriste kao što je QUIP-RS<sup>181</sup> upitnik, ove opservirane razlike se umanjuju.

Najveća studija koja se bavila epidemiologijom PKI u PB, DOMINION,<sup>105</sup> sprovedena u SAD, je procenila učestalost "major" PKI (patološko kockanje, kompulsivno jedenje i kupovanje i hiperseksualnost) na 13,6%, što je slično našoj studiji. Na žalost ova studija nije ispitivala pojavu pundinga i DDS-a. Ipak, i zastupljenost ispitanih podtipova PKI se razlikuje, pri čemu je u našoj populaciji ređe bilo kockanje i kompulsivno kupovanje, a u ovoj studiji su korišćeni DSM-IV kriterijumi za kompulsivno jedenje, kao i kod nas, dok su za druge podtipove korišćene kliničke skale i dijagnostički intervjui. Nešto viša je bila i učestalost multiplih PKI kod naših pacijenata, mada se mora imati u vidu da smo mi uzeli u obzir i osobe sa pundingom i DDS-om.

Kao što je očekivano, višu učestalost PKI nalaze studije koje su koristile samo skrining instrumente, a ne i kriterijume za postavljanje dijagnoze PKI. Grupa iz Indije je pokazala da je čak 42,8% njihovih pacijenata imalo pozitivan skrining na neki od PKI koristeći QUIP upitnik; pri čemu je najčešći bio punding sa 12% zahvaćenih bolesnika. Interesantno je da je u ovoj studiji duže trajanje bolesti bilo povezano samo sa pojavom impulsivno-kompulsivnih ponašanja kao što je punding a ne i sa major PKI. <sup>208</sup>

Istom metodologijom kineski istraživači su našli pozitivan skrining na neki od PKI kod 31% svojih bolesnika, pri čemu je najčešća bila kompulsivna upotreba lekova, kod 11,2% bolesnika i punding kod 9,2% bolesnika. Neuobičajeno visoka zastupljenost kompulsivne upotrebe lekova u ovoj studiji bi se mogla objasniti činjenicom da nisu korišćeni dijagnostički kriterijumi a i time što je ova studija uključila i dementne pacijente. Kao nezavisne faktore povezane sa pojavom PKI studija je izdvojila raniji početak bolesti (pre 55 godine), teže kognitivno oštećenje i primenu viših doza dopaminskih agonista kao i prisustvo diskinezija. <sup>209</sup> Više studija je ukazivalo na povezanost pojave diskinezija sa PKI, ipak povezanost u ovoj studiji je teško tumačiti obzirom na visoku zastupljenost pacijenata sa kompulsivnom primenom lekova koja je zbog visokih doza dopaminergičke terapije sama po sebi povezana sa pojavom diskinezija. Nasuprot ovoj studiji raniji nalazi na kinsekoj populaciji su pokazali izrazito nisku učestalost PKI; sa svega 4,2% pacijenata sa PKI u Šangaju na 217 ispitanih bolesnika, što se možda delom može pripisati i drugačijoj metodologiji, kao i činjenici da su bili isptani samo „major“ PKI; <sup>210</sup> i nešto više, 7% u drugoj studiji gde je postojala i povezanost sa anksioznošću i depresijom. <sup>211</sup> U Japanu je procenjena učestalost PKI na 21,5% bolesnika sa PB; pri čemu je nešto niža bila učestalost pundinga 6,5%, a ova studija je, iako na relativno malom broju ispitanika, pored skrininga potvrdila dijagnozu PKI na osnovu dijagnostičkih kriterijuma. U ovoj studiji su izdvojeni kao značajni faktori rizika: raniji uzrast u momentu ispitivanja i na početku bolesti, duže trajanje bolesti, više ukupna LEDD i viša doza levodope. <sup>212</sup>

U Južnoj Americi je u multicentričnoj studiji sprovedenoj u tri države pokazano da je od 255 ispitanih pacijenata njih 27,4% imalo pozitivan skrining na PKI koristeći QUIP upitnik, kao i da su u većini bili na terapiji dopaminskim agonistima kao i sa ranijim početkom bolesti, a izdvojena je i upotreba čaja, alkohola i biljke mate kao faktora rizika za razvoj PKI. <sup>213</sup> U Meksiku je pomoću QUIP upitnika ispitano 300 bolesnika i, slično kao prethodno, pronađeno 25,6%

bolesnika sa bar jednim PKI; pri čemu je najčeće bilo opservirano kompulsivno jedenje (kod 8,6% PB bolesnika).<sup>214</sup> Nešto starija studija sprovedena u Brazilu je ispitivala učestalost samo major PKI i procenila je na 18,4% prema 4,2% kod zdravih kontrola.<sup>112</sup>

Najviše studija koje su se bavile procenom učestalosti PKI u PB je sprovedeno u Evropi. Jedna od retkih studija zasnovanih na populaciji je obavljena u Norveškoj koja je uključila 125 bolesnika sa PB i 159 uparenih zdravih kontrola i pokazala da je 30,4% bolesnika prijavilo bar jedan PKI na QUIP skali, čime su oboleli od PB imali 3,2 puta veću učestalost PKI od zdravih kontrola. Postojala je nezavisna povezanost pojave PKI sa lečenjem dopaminskim agonistima i depresivnim simptomima.<sup>215</sup>

Nedavna studija sprovedena u Nemačkoj i Austriji se pre svega bavila klinimetrijskim karakteristikama QUIP-RS upitnika i pokazala njegovu dobru senzitivnost i u nemačkom govornom području, a ujedno i slične učestalosti pojedinih PKI kao u našoj studiji, pri čemu se videlo da je najviše supsindromskih slučajeva bilo registrovano kada je u pitanju hipeseksualnost i kompulsivno jedenje. Ova studija je razdvojila pacijente sa pundingom i sa hobizmom, nalazeći prvi poremećaj kod 7% pacijenata a drugi kod 10%.<sup>107</sup>

U Danskoj je putem skrining instrumenata kod 490 ispitanih bolesnika detektovano da je neki od PKI imalo čak 35,9% bolesnika nekad u životu, dok je aktuelni PKI prijavilo 14,9% njih, i to češće kod onih koji su bili mlađi, sa ranijim početkom bolesti i sa težim motornim simptomima i na višim dozama dopaminergičkih lekova. Ujedno ovi pacijenti su imali više depresivnih simptoma od onih koji nisu razvili PKI.<sup>216</sup>

Kod preko hiljadu PB pacijenata u Italiji koji su prospektivno praćeni tokom dve godine nađena je relativno stabilna prevalenca PKI tokom tri obavljene posete (28,3%, 29,3% i 26,5%), pri čemu je najčešće bilo kompulsivno jedenje. U ovoj studiji češće su PKI imali pacijenti muškog pola, koji su bili mlađi i ranijeg početka PB, a imali su i teže i motorne i nemotorne simptome bolesti, kao i više depresivnih simptoma. Slično našem istraživanju, nije nađena razlika u motornoj onesposobljenosti i kognitivnom funkcionisanju između pacijenata sa i bez PKI.<sup>116</sup> Druga prospektivna studija, takođe sprovedena u Italiji, označava kao faktore rizika za razvoj PKI u PB pušenje, upotrebu kofeina, motorne komplikacije i više vršne doze dopaminskih agonista.<sup>110</sup> Još jedna studija sprovedena u Italiji, koja je bila dizajnirana po tipu studije preseka, a u kojoj je nakon

skrininga usledio i dijagnostički intervju pacijenata radi potvrde dijagnoze, nalazi nižu učestalost PKI, 8,1%. Međutim, u ovoj studiji upadljivo je niska učestalost pundinga (svega 0,2%), što se može pripisati i primenjenom skrining instrumentu u kom se ovom poremećaju pridaje manje pažnje. Ujedno, ovi autori nalaze značajnu povezanost PKI sa polom, starošću, primenom dopaminskih agonista, levodope i amantadina.<sup>217</sup>

Druga do sada objavljena studija iz istočne Evrope je sprovedena u Rusiji i objavljena na ruskom jeziku i ukazala je da je među 246 ispitanih bolesnika, njih 55 (23%) (28 muškaraca) imalo PKI, od čega DDS njih 36.4%, punding 36.4%, kompulsivno jedenje 23.6%, hiperseksualnost 14.5%, kompulsivno kupovanje 14.5% i patološko kockanje 1.8%. Njih 18.1% je imalo više od jednog PKI.<sup>218</sup> Ova studija nije detaljnije analizirala korelate PKI u ispitanjoj populaciji. Donekle slična našoj studiji je visoka zastupljenost pundinga, a manja patološkog kockanja nego u studijama iz zapadne Evrope i SAD.

Najzad, interesantna studija je pokazala da postoji značajna razlika u percepciji prisustva PKI od strane pacijenata nasuprot osobama koje o njima brinu i to najviše kada je u pitanju hiperseksualnost (55% prema 17%), dopamin disregulacioni sindrom (31% prema 3%) i punding (22% prema 9%).<sup>219</sup>

U našoj studiji smo pokazali da je raniji početak bolesti bio nezavisani faktor povezan sa pojavom PKI. U nedavnom istraživanju je pokazano da je među 87 pacijenata sa ranim početkom bolesti, čak 58,3% imalo PKI, i u ovoj grupi je primena dopaminskih agonista bila povezana sa sedmostrukim povećanjem rizika za PKI.<sup>220</sup> Dodatno, u istoj studiji pokazano je i da su ovi bolesnici imali viši skor na skali depresije.

Pored čeće pojave PKI kod muškaraca, i distribucija pojedinih podtipova PKI se razlikovala u zavisnosti od rodne pripadnosti, s tima da je kod muškaraca bilo češće kockanje i punding. Nasuprot našim rezultatima, DOMINION studija<sup>105</sup> nalazi češću pojavu hiperseksualnosti kod muškaraca, dok je kod žena učestalije bilo kompulsivno kupovanje i jedenje. Sistematski pregled literature<sup>102</sup> nalazi dvostruko češću pojavu pundinga kod muškaraca, kao i naše trenutno istraživanje.

Nismo uspeli da pokažemo povezanost doze dopaminskih agonista sa pojavom PKI, mada je zapravo njihova primena istaknuta kao jedan od najznačajnijih faktora za razvoj PKI. Interesantno je da je prospektivna studija<sup>221</sup> pokazala jasnu povezanost major PKI sa primenom dopaminskih agonista ali ne i pundinga, te bi ovakav nalaz u našoj populaciji mogao biti vođen visokom zastupljenošću pundinga među pacijentima. Slično našoj studiji, istraživači u Velikoj Britaniji su pokazali povezanost PKI sa ukupnom LEDD ali ne i sa trenutnom dozom dopaminskih agonista, iako su se bavili ispitivanjem izolovano hiperseksualnosti, patološkog kockanja i kupovanja, a i ova studija je pokazala češću anksioznost kod ispitanika sa PKI.<sup>115</sup>

Mi smo pokazali da su pacijenti sa PKI imali više skorove na skalama depresije i anksioznosti, dok se viši skor na BDI izdvojio i kao nezavisni faktor povezan sa pojavom PKI. Takođe, pokazali smo i povišen skor impulsivnosti kao i trend ka težim simptomima apatije kod pacijenata sa PB i PKI u poređenju sa onima bez PKI. Ranije studije su ukazale da bolesnici sa PKI imaju više znakova psihoze, interpersonalne osetljivosti, opsesivno-kompulsivnih simptoma i depresije. U Finskoj studiji je prisutvo depresivnih simptoma izdvojeno kao statistički najznačajniji faktor u objašnjavanju varijanse rizika za razvoj PKI, čak i više nego pol, starost, starost na početku bolesti, uzimanje alkohola i terapija.<sup>113</sup> Takođe, u studiji koja je bila svojevrsni produžetak DOMINION studije, detaljno su neuropsihijatrijski i kognitivno ispitana 282 bolesnika sa PKI i isti broj uparenih kontrolnih bolesnika bez PKI i izdvojeno je da su bolesnici sa PKI imali težu funkcionalnu onesposobljenost, izraženiju depresivnost i anksioznost, kao i više opsesivno-kompulsivnih simptoma, veću potrebu za novinama i veću impulsivnost, kao i viši skor težine diskinezija.<sup>100</sup>

U našoj studiji preseka nismo našli razlike između pacijenata sa i bez PKI u pogledu kognitivnog funkcionisanja, mada je ovaj naš nalaz ograničen time što smo u ovom delu ispitivanja koristili relativno „grube“ instrumente (MMSE i FAB) te je moguće da smo suptilnije razlike propustili. Nedavna meta-analiza<sup>222</sup> je izdvojila značajnu povezanost pojave PKI sa disfunkcijom apstraktnih sposobnosti-formiranja koncepta, set-šiftinga, vizuospacijalnih – konstrukcionih sposobnosti i donošenja odluka, što upućuje na značaj frontalnog oštećenja u razvoju ovih poremećaja. Kao i naša studija, i ova meta analiza pokazuje da nije bilo povezanosti skora na MMSE skali ali ni na značajno sveobuhvatnijem Addenbrookovom kognitivnom ispitivanju sa pojavom PKI, kao ni sa globalnim frontalnim postignućima mereno FAB baterijom. Ipak, u dve

ranije studiji je pokazano da je specifično patološko kockanje bilo povezano sa lošijim postignućem na FAB testu, te je moguće da ovaj test ipak može biti od koristi u toj podgrupi pacijenata sa PKI. 223, 224

Više studija ukazalo je na povezanost pojedinih premorbidnih navika i pojave PKI kod obolelih od PB. Tako se ističu pušenje duvana, <sup>112</sup> lična ili porodična anamneza o alkoholizmu ili kockanju, kao i život van bračne zajednice, <sup>97</sup> što donekle odgovara i našim rezultatima, gde je među pacijentima sa PKI bilo značajno više onih sa pozitivnom porodičnom anamnezom za bolesti zavisnosti, alkoholizam i kockanje kao i onih sa pozitivnom ličnom anamnezom za učestvovanje u igrama na sreću. Takođe, mi smo pokazali i značajno češću raniju posvećenost hobijima kod ovih bolesnika u celini, dvostruko više nego kod onih bez PKI, mada je kada smo pogledali zasebno podtipove PKI statistički značajna razlika ostala samo kada je u pitanju punding. Ovaj faktor ranije nije zasebno ispitivan kod obolelih od PB sa PKI, ali već starije studije ukazuju na to da se punding može razviti na terenu ranijeg hobija. <sup>127</sup>

Svakako treba imati u vidu da pokušajem da se daju grupne karakteristike PKI gubimo na informacijama o svakom zasebnom podtipu, a koji svakako nose svoje specifičnosti te je od posebnog interesa pokušati u daljnim studijama da se dodje i do ovih podataka. Obzirom na visoku zastupljenost pacijenata sa pundingom pokušali smo u daljnjem istraživanju da posebno istaknemo značaj ovog poremećaja, a imajući u vidu ranije pokazane karakteristike koje se pre svega odnose na njegovu povezanost sa prekomernom stimulacijom D1/D2 receptora, naspram prekomernoj stimulaciji D3 receptora koja se viđa kod „major“ PKI. <sup>102</sup>

***Strukturne i funkcionalne karakteristike poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti.***

U PB je pojava i težina IKP bila do sada vezivana za mikrostrukturne i funkcionalne izmene mozga dominantno u regionima uključenim u frontostrijatne i frontolimbicke krugove. Dosadašnje studije koje su se bavile ispitivanjem sive mase kod pacijenata sa ovim bihevioralnim poremećajem su dale nekonzistentne nalaze. Smanjena debljina korteksa frontostrijatnih regiona je objavljivana kao glavna karakteristika koja razlikuje obolele od PB koji su razvili neki od IKP i one koji nisu.<sup>225, 226</sup> Međutim, istovremeno je pokazano i da postoji veći volumen amigdala kao i da postoji pozitivna povezanost između težine IKP i volumena srednjeg frontalnog girusa i parijetalnih regiona.<sup>226</sup> Dodatno, dve studije su pokazale povećanu debljinu korteksa mezolimbickih regiona,<sup>227 228</sup> a treća da postoji očuvan integritet sive mase kod obolelih od PB sa IKP u poređenju sa onima bez IKP. Samo jedna studija bavila se integritetom mikrostrukture bele mase, a pokazano je da postoji povišena frakciona anizotropija u sledećim regionima: genu corpus callosi, desni zadnji crus capsulae internaе, desni posteriorni cingulum i desna talamička radijacija kod PB pacijenata koji su imali neki od PKI u poređenju sa onima bez PKI.<sup>229</sup> Nedavno je objavljena i studija koja je ispitivana funkcionalnu konektivnost u mirovanju koristeći pristup po principu regiona od interesa koja je ukazala da pacijenti sa PKI imaju diskonekciju između levog prednjeg putamena i levog donjeg temporalnog i prednjeg cingulatnog regiona.<sup>230</sup>

Najskorije objavljena studija koja se bavila funkcionalnom konektivnošću u mirovanju koristeći slobodan pristup je pokazala da je postojala redukovana konektivnost u okviru centralne egzekutivne mreže i povišena konektivnost u okviru obe senzomotorne mreže kao i DMN kod pacijenata sa PKI u poređenju sa onima bez. Takođe, ove promene su bile u korelaciji sa težinom PKI i nezavisne od motornih i kognitivnih karakteristika i doze dopaminergičke terapije. Ipak, pacijenti sa PKI su imali statistički značajno lošija postignuća na kognitivnim testovima, uključujući verbalnu memoriju i egzekutivne funkcije što donekle dovodi u pitanje interpretaciju rezultata kao zavisnu isključivo od prisustva ili odsustva PKI.<sup>231</sup>

Sledstveno, najveća zamerka dosadašnjim studijama bila bi to što u većini od njih nisu, pri poređenju grupa pacijenata, uzete u obzir važne kliničke karakteristike, kao što su stadijum bolesti

i težina motorne onesposobljenosti kao i kognitivni status pacijenata, odnosno ispitane grupe nisu bile uparene po ovim karakteristikama.

U našem istraživanju smo pokazali da se oboleli od PB sa i bez PKI karakterišu zajedničkim obrascem bihevioralnih poremećaja kao i specifičnim strukturnim i funkcionalnim izmenama mozga koje su zahvatale senzomotorne i asocijativne zone, u poređenju sa zdravim kontrolama. Dodatno, direktnim poređenjem grupa pacijenata pokazali smo da pacijenti sa PKI imaju teže psihopatološke simptome i veće oštećenje frontalnih i mezolimbickih regiona od pacijenata bez PKI. S druge strane, pacijenti sa PKI su pokazali relativno očuvan integritet bazalnih ganglija i izostanak povišene senzomotorne funkcionalne konektivnosti. Ovi multiparametarski MR nalazi imaju značajne implikacije za razumevanje neuralnog supstrata u osnovi pojave PKI kod obolelih od PB.

U skladu sa ranijim studijama, pokazali smo da je pojava PKI u PB povezana sa većim rizikom sa razvoj drugih psihijatrijskih poremećaja, uključujući apatiju i depresiju.<sup>232, 100</sup> Slika psihijatrijskih poremećaja kod naših pacijenata može biti znak značajnog preklapanja regiona odgovornih za raspoloženje i razvoj PKI u PB, uključujući i značajnu strukturnu zahvaćenost frontalnih i mezolimbickih regiona.<sup>233</sup> Izmenjeni emotivni obrasci u PB su delimično vezani za degeneraciju dopaminergičkih neurona međumozga,<sup>234</sup> koja vodi dopaminskoj depleciji u strijatumu i sledstveno izmenjenoj aktivnosti kortikostrijatnih regiona. Specifično, ventralna tegmentalna area (VTA) ima dopaminergičke projekcije ka amigdali, nc. accumbensu, drugim limbickim i kortikalnim strukturama.<sup>235</sup> Kao takva, označena je kao značajna za pojavu psihopatoloških ispoljavanja u PB, posebno pojedinih manifestacija kao što su apatija, anhedonija, gubitak motivacije i interesovanja.<sup>236</sup> U dodatnim analizama u kojima smo prilagođavali za skorove na skalama depresije i apatije pokazali smo značaj ovih nalaza, ukazujući da je psihopatološki profil pacijenata povezan sa strukturnim zahvatanjem frontotemporalnog i parijetalnog korteksa kao i genu corpus callosuma, oštećenjem tractusa uncinata i parahippocampalisa i to posebno u grupi pacijenata sa PKI.

Značajni dokazi idu u prilog presudnosti uloge fronto-strijatnog i mezolimbickog sistema u razvoju PKI kao što je sposobnost uviđanja da sledi izostanak pozitivnog ishoda ili neželjeni ishod. U poređenju sa PB-PKI- pacijentima sa kojima su bili upareni po postignućima na



kognitivnim testovima, i nezavisno od prisutva depresije ili apatije, PB-PKI+ pacijenti su pokazali veće strukturno oštećenje prefrontalnih i motornih kortikalnih regiona, pedunkulopontinih traktova i limbičkih traktova bele mase. Somatomotorni i limbički sistemi bivaju zahvaćeni tokom Braakovog stadijuma 3,<sup>87</sup> što bi moglo sugerisati da pacijenti sa ovim poremećajem imaju teži patološki supstrat u osnovi. Ovi regioni su deo direktnog i indirektnog puta bazalnih ganglija, ali su uključeni u sistem nagrade sa ključnom ulogom u inhibitornoj kontroli koja suprimira motornu aktivnost u neželjenim okolnostima.<sup>237</sup> Oštećenja u ovim strukturama bi mogla biti u osnovi teškoća koje pacijenti sa IKP imaju da obustave disfunkcionalno ponašanje uprkos anticipaciji negativnog ishoda.

RS funkcionalna konektivnost je pokazala da kod obe grupa pacijenata postoji povišena konektivnost okcipitalnih regiona u okviru vizuelne mreže. Ovi regioni istovremeno nisu pokazivali u našem uzorku bilo kakve znakove strukturnog oštećenja odražavajući poznati princip da ovi regioni bivaju kasno zahvaćeni u toku bolesti.<sup>87</sup> Povećana konektivnost ovih regiona može biti povezana sa povećanim oslanjanjem na procesuiranje vizuelnih informacija i vizospacijalne sposobnosti tokom procesuiranja motornih planova kod obolelih od PB.<sup>238</sup> S druge strane, obzirom na postojanje strukturnog oštećenja sive i bele mase povezanih regiona, moguće je da vizuelna mreža gubi inhibitornu kontrolu frontalnih i mezolimbickih struktura što vodi u reorganizaciju i hiperkonektivnost. Takođe, obe naše grupe pacijenata su bile kognitivno oštećene u poređenju sa zdravim kontrolama, te bi ova izmenjena konektivnost posteriornih regiona mogla biti o odraz kognitivnog oštećenja. Ranije su studije po ovom pitanju dale nekonzistentne odgovore. Jedna je prijavila da je blagi kognitivni poremećaj u PB povezan sa povišenom konektivnošću posteriorine DMN uključujući i gornje okcipitalne giruse,<sup>239</sup> dok je, nasuprot, druga longitudinalna studija pokazala sniženu RS funkcionalnu konektivnost vizuelne mreže u vezi sa kognitivnim padom u PB.<sup>240</sup>

Oboleli od PB bez IKP su imali povišenu funkcionalnu konektivnost precentralnih i postecentralnih girusa obostrano u okviru sensorimotorne mreže u poređenju kako sa zdravim kontrolama tako i sa pacijentima koji su imali PKI. Sugerise se da je funkcionalna hiperkonektivnost u PB zapravo strategija mozga da kompenzuje za neadekvatnu funkciju bazalnih ganglija. Alternativno, ova funkcionalna hiperkonektivnost bi mogla biti odraz disfunkcije inhibitornih procesa koja vodi povišenoj ekscitabilnosti motornog korteksa.<sup>241</sup> Izostanak ove

hiperkonektivnosti bi se kod pacijenata koji su razvili PKI mogao tumačiti na više načina. Istanjenje precentralnog girusa koje je postojalo kod PB-PKI+ pacijenata bi moglo biti razlog za smanjenu mogućnost da se kompenzuje supkortikalni deficit ali takođe i da redukuje sposobnost razvoja povećane kortikalne ekscitabilnosti. S druge strane, relativno očuvan integritet bazalnih ganglija kod ovih pacijenata bi mogao rezultovati u manje teškoj inhibitornoj disfunkciji motornog korteksa.

Analiza konektivnosti među mrežama je ukazala da duže trajanje bolesti i teža motorna onesposobljenost utiču na organizaciju funkcionalnih mreža modulišući povišenu ili sniženu konektivnost među RSN. Ovi procesi u PB su poznati i mogu rezultovati uspešnim ili disfunkcionalnim ishodima. Nedavno je pokazano da oboljeli od PB imaju smanjenu konektivnost posteriornih regiona sa napredovanjem bolesti u RS fMR studiji.<sup>242</sup> Međutim u istoj studiji su pacijenti u Hoehn i Yahr stadijumu 2 u poređenju sa onima u težem stadijumu bolesti imali veću temporalnu koherencu u okviru DMN mreže i povišenu antikorelaciju između posteriornog cingulatnog korteksa i regiona van DMN. Egzekutivni i vizuospacijalni deficit kod obolelih od PB sa blagim kognitivnim poremećajem su bili povezivani i sa sniženom i sa povišenom konektivnošću između dorzalne mreže pažnje i DMN.<sup>239</sup> U našem uzorku bi se izmenjena konektivnost među mrežama mogla interpretirati kao abnormalna interakcija ili kao neuspešan kompenzatorni pokušaj obzirom da je bio u vezi sa većom egzekutivnom disfunkcijom, depresijom i dužinom trajanja PKI.

Naša studija je prva koja je pružila sveobuhvatan uvid u zajedničke i specifične karakteristike obrasca izmena mozga kod pacijenata obolelih od PB sa i bez PKI koji su pri tome bili upareni za dužinu trajanja i stadijum bolesti, motorni deficit i kogniciju. Uzorak je bio klinički dobro definisan a primenjena metodologija se oslanjala na trenutno najnaprednije MR tehnike, korigujući za multipla poređenja i za konfauding varijable, što osnažuje eksperimentalni dizajn. Međutim, postoje izvesne slabosti koje se moraju navesti. MR snimci i ispitivanje bolesnika je sprovedeno prosečno nakon  $3.3 \pm 2.1$  godine trajanja PKI i to u "on" stadijumu. Nalazi neuroimidžinga mogu biti izmenjeni dužinom trajanja PKI. I u našem uzorku pokazali smo da je interkonektivnost mreža bila modulirana dužinom trajanja PKI. Takođe, brojni su dokazi da dopaminergička terapija moduliše funkcionalnu konektivnost.<sup>241</sup> Iako su pacijenti bili upareni za težinu bolesti, PB-PKI+ grupa je imala blago višu LEDD, te se ne može isključiti i izvestan

farmakološki efekat na nalaze funkcionalne konektivnosti. Ipak, više je argumenata koji podržavaju da MR snimke treba načiniti tokom “on” stadijuma. Sa tehničke strane snimanje pacijenata tokom “on” stadijuma pruža manju verovatnoću pojave artefakata usled nevoljnih pokreta. Što je još važnije, pojava PKI je usko vezana za dopaminergičku terapiju, te bi se specifični neuralni korelati PKI mogli propustiti ako se snimanje radi kada pacijenti nisu na terapiji. Pored ovoga, naš uzorak PB-PKI+ ispitanika je uključio pacijente sa heterogenim PKI te je moguće da je u izvesnoj meri došlo do razvodnjavanja rezultata koji su mogli biti specifični za svaku pojedinačnu kategoriju. Takođe, deo rezultata viđenih u obe grupe pacijenata bi mogli biti uslovljeni kognitivnim oštećenjem u odnosu na zdrave kontrole. Trenutna veličina uzorka nije dozvoljavala da se analize koriguju za više kognitivnih mera koje su se razlikovale među pacijentima i kontrolama. Ipak, uz pažljivo uparivanje grupa pacijenata bili smo u prilici da ispitujemo dve grupe koje su imale isti kognitivni profil, te verujemo da su nalazi dobijeni direktnim upoređivanjem grupa pacijenata verna slika efekta PKI.

***Morfometrija sive mase i ispitivanje uloge habenula i amigdale u pundingu u Parkinsonovoj bolesti.***

Pojava pundinga u PB je povezana sa kompleksnom međuigrom između navika, disfunkcije bazalnih ganglija i dopaminergičkog tretmana koja u kranjoj liniji vodi tome da se inicijalno cilju-usmerena radnja pretoči u automatsku.<sup>102</sup> Sledstveno, oštećenje mehanizama koji su odgovorni za zaustavljanje ponašanja koje ne donosi nagradu bi moglo biti presudno kod ovih pacijenata. Opisuje se u kontekstu primene levodope i starijih dopaminskih agonista koji deluju prvenstveno na nivou D1/D2 receptora, ali i novijih dopaminskih agonista koji dominantno deluju preko D3 receptora. Interesantno je da se ova vrsta poremećaja ponašanja ne opisuje u inače zdravoj populaciji, ali da je zapravo inicijalno opisana o kontekstu zloupotrebe kokaina i amfetamina koji takođe pojačavaju dopaminergičku transmisiju kroz mezolimbicke i mezokortikalne D1 i D2 receptore.<sup>243, 244</sup> Ovo ukazuje na interesantan prozor u kom istraživanja iz oblasti bolesti zavisnosti mogu pružiti saznanja značajna za bolje razumevanje pundinga i obrnuto.

Originalni koncept ventralnog strijatuma (koji kod ljudi podrazumeva nc. accumbens i olfaktorni tuberculum kao i kontinuitet između nc. caudatusa i putamena ventralno od rostralne capsulae internaee) je osnova za razumevanje sistema nagrade koji je značajno proširen i nadograđen u prethodnim decenijama. U srži sistema nagrade se nalaze dopaminergički neuroni ventralne tegmentalne aree koje imaju dopaminergičke projekcije ka nc. accumbensu. Kortikalnu kontrolu obezbeđuje prefrontalni korteks koji ima ulogu u procenjivanju verovatnoće da nastupi greška.<sup>245</sup> Najvažniji supkortikalni modulatori sistema nagrade su amigdala i habenula. Amigdala ima najveću ulogu u pridavanju emotivnog značaja stimulusima koji dolaze iz okoline. Habenula je u centru sistema “anti-nagrade” i obezbeđuje prekidanje ponašanja u slučaju kada očekivana nagrada izostane.<sup>150</sup>

Više je radova koji ukazuju da postoji disfunkcija sistema nagrade u osnovi različitih porećaja kontrole impulsa i sugerisano je postojanje volumetrijskih izmena prefrontalnog korteksa i supkortikalnih jedara kao što su nc. accumbens i amigdala.<sup>228</sup> Studije koje su primenjivale metodologiju funkcionalnog neuroimidžinga ukazale su na disfunkciju delova sistema nagrade tokom procesa donošenja odluka, kao i u odgovoru na stimulse vezane za nagradu kod pacijenata sa PB koji su imali PKI.<sup>246 247</sup> Značajnu ulogu prefrontalne modulacije sugerise MR studija koja je

pokazala kortikalno istanjenje prefrontalnog i orbitofrontalnog korteksa kod PB-punding pacijenata.<sup>248</sup>

U ovoj studiji pokazali smo specifične strukturne i funkcionalne izmene koje zahvataju sistem nagrade kao mogući mehanizam u osnovi razvoja pundinga. Uočili smo kod pacijenata sa pundingom istanjenje korteksa desnog donjeg frontalnog girusa, orbitalnog dela, smanjenu funkcionalnu konektivnost između habenula i frontalnog korteksa i povišenu funkcionalnu konektivnost i habenula i amigdala sa dorzalnim strijatumom i dorzalnim talamusom u poređenju sa obolelima od PB koji nisu imali PKI i sa zdravim kontrolama.

Presudna uloga frontostrijatnih krugova u razvoju PKI kao grupe u celini je više puta dokumentovana.<sup>226</sup> Od posebnog je interesa istanjenje korteksa desnog donjeg frontalnog girusa koje smo opservirali, obzirom da se u literature zagovara stav da baš ovaj region funkcioniše kao “kočnica” ponašanja koje je beskorisno,<sup>249</sup> a čiji izostanak upravo viđamo kod obolelih sa pundingom. Dalje istanjenje korteksa je bilo vidljivo samo u komparaciji pacijenata sa pundingom sa zdravim kontrolama. Gornji frontalni girus omogućava inhibiranje bihevioralnog bijasa prema trenutnoj nagradi nasuprot dugoročnom cilju,<sup>250</sup> dok desni srednji temporalni girus ima ulogu u emotivnoj memoriji, i, zajedno sa insulom, povećava senzitivnost na nagradu.<sup>251</sup> Na oštećenje upravo ovih struktura kod pacijenata sa pundingom<sup>248</sup> i sa heterogenim PKI<sup>226</sup> su ukazale i prethodne studije.

Amigdala je zahvaćena rano u toku PB, prema Braakovom sistemu stadijuma bolesti, u isto vreme kad i supstancija nigra.<sup>87</sup> Takođe, poznato je da preterana stimulacija dopaminskih D1 receptora vodi inhibiciji inhibitornih GABAergičkih projekcija amigdale,<sup>252</sup> što bi moglo rezultirati u preteranoj aktivaciji amigdale sa dopaminergičkom terapijom te, posledično, poremećajem u pridavanju važnosti stimulusima. Ranije je pretpostavljeno da bi strukturno očuvana amigdala mogla biti doprinoseći faktor razvoju PKI u PB; obzirom da je pokazano uvećanje leve amigdale kod PB pacijenata sa različitim PKI, uključujući i punding<sup>226</sup> u poređenju sa pacijentima bez PKI. U našoj studiji, pacijenti sa pundingom su imali veći volumen leve amigdale od kontrola, ali ovaj nalaz nije dostigao statističku značajnost. Ipak, ostaje nejasno do koje mere ovom stanju doprinose premorbidne karakteristike, a odakle počinje efekat procesa specifičnih za bolest.

Funkcionalna konektivnost amigdale i habenula je već ispitivana kod zdravih osoba.<sup>253</sup> Međutim, dok je funkcionalna konektivnost amigdale ispitivana i kod obolelih od PB,<sup>254</sup> u ovoj grupi ispitanika konektivnost habenula do sada nije istraživana. U poređenju sa PB-PKI-pacijentima i sa zdravim kontrolama, PB-Pun+ pacijenti su pokazali sniženu konektivnost između habenula bilateralno i levog srednjeg, gornjeg i donjeg frontalnog girusa kao i prednjeg cingulatnog korteksa koji funkcionišu u kompleksnoj međuigri kako bi efikasno, uzimajući u obzir motivaciju, uporedili date mogućnosti, napravili adekvatan izbor i pokrenuli akciju koja će obezbediti najvredniji ishod.<sup>244</sup>

Snižena konektivnost sa ovim regionima sugerise oštećenje pravljenja bihejvioralnih izbora koji su fleksibilni i adekvatni u datoj situaciji. Zaista, oboleli od PB koji imaju punding imaju tendenciju da zadržavaju stereotipno ponašanje uprkos opasnosti po fizičko blagostanje (kao što je glad, izostanak sna, “off” stadijum), socijalne okolnosti (sukobi sa bliskim članovima porodice i osobama koje im pružaju negu) kao i finansijskim problemima.<sup>102</sup> U našoj grupi smo čak opservirali i da pacijenti dolaze u situacije koje su predstavljale ozbiljnu pretnju po zdravlje i život (kao što je popravljavanje osvetljenja dok je struja uključena, popravljavanje terase stojeći na neobebeđenoj visokoj platformi ili rad sa cirkularnom testerom).

Dodatno, kod pacijenata sa pundingom pokazana je i snižena konektivnost bilateralne habenule sa levim posteriornim temporalnim korteksom i sa parijetalnim regionima. Preciznije, levi supramarginalni girus nadgleda procese vezane za motornu pažnju i pokazano je da je uključen u preusmeravanje ovih procesa.<sup>255</sup> Najzad, PB-Pun+ pacijenti su pokazali sniženu funkcionalnu konektivnost između desne amigdale i hipokampusa u poređenju sa PB-PKI- pacijentima. Fino orkestrirana aktivnost amigdale i hipokampusa je neophodna za adekvatno procenjivanje emotivne važnosti informacija u svetlu prethodnih iskustava, što bi moglo biti narušeno u pundingu.<sup>244</sup>

Pacijenti sa pundingom su pokazali povišenu konektivnost i habenula i amigdala bilateralno sa dorzalnim strijatumom i bilateralnim dorzalnim talamusom, dominantno na nivou prefrontalnih konekcija u poređenju sa PB-PKI- pacijentima i sa zdravim kontrolama. Mediodorzalna talamična jedra, koja su ekstenzivno i bidirekciono povezana sa prefrontalnim korteksom, su deo sistema nagrade.<sup>245</sup> Povišena aktivnost ovih regiona se javlja sa očekivanjem kako nagrade tako i kazne sugerisući njihov značaj u opštem stanju budnosti pre nego u procesu vrednovanja.<sup>256</sup> Dorzalni

strijatam je uključen u selekciju i inicijaciju akcija i u posredovanje u stimulus-odgovor učenju koje je zasnovano na premise da inicijalno cilju-usmerena akcija progredira do forme automatskog ponašanja nad kojim se gubi voljna kontrola.<sup>102</sup> Preciznije, nucleus caudatus je značajan za orkestriranje kontrole nad akcijama usmerenim ka cilju, dok posteriorni putamen ima značaj u postepenoj izgradnji veza stimulus-odgovor tokom vremena. Smatra se da kompulsivnost nastaje iz disbalansa između ova dva sistema u poremećajima kao što je opsesivno-kompulsivni poremećaj i bindž jedenje, a koji dele pojedine kliničke karakteristike sa pundingom.<sup>257</sup>

Disekvilibrijum koji se prezentuje kao povišena konektivnost u okviru ovih regiona i snižena konektivnost sa gore pomenutim kortikalnim regionima uključenim u egzekutivnu kontrolu i pažnju bi mogao biti u osnovi repetitivnog ponašanja koje je izgubilo svrhu a koje se viđa u pundingu. Interesantno je da je pokazana i povišena konektivnost leve habenula i ventralnog dela posteriornog cinguluma kod PB-Pun+ pacijenata u poređenju sa PB-PKI- pacijentima i sa zdravim kontrolama. Hipotetički, ovo bi mogao biti pokušaj kompenzatornih mehanizama obzirom na kortikalno istanjenje prefrontalnog korteksa i gubitak konektivnosti sa tim regijama. Zaista, posteriorni cingulum funkcioniše kao važan relej sa kompleksnom ulogom u pažnji i memoriji.<sup>258</sup> Pretpostavlja se da ovaj region rezimira posledice ponašanja u toku vremena, te, kada su ishodi suboptimalni, pruža signal za promenu strategije.<sup>259</sup>

Dalje, desna habenula je pokazala povišenu konektivnost sa VTA kod pacijenata sa pundingom u poređenju sa zdravim kontrolama. Habenula povećava svoju aktivnost sa izostankom očekivane nagrade ili sa smanjenjem nagrade, što je upravo ono što se viđa u pundingu.

U skladu sa ranijim studijama<sup>100, 232</sup> pokazali smo da je pojava pundinga u PB povezana sa većim rizikom za razvoj drugih psihijatrijskih poremećaja, uključujući depresiju i apatiju. Ovaj klinički nalaz se moguće viđa zbog značajnog preklapanja zahvaćenih regiona u osnovi IKP i poremećaja raspoloženja, uključujući važne releje frontolimbickih krugova, kao što je prefrontalni korteks i amigdale. Kao posledicu, ne možemo isključiti mogućnost da se viđeni obrasci funkcionalne konektivnosti mogu delom objasniti i psihijatrijskim manifestacijama. Dalje studije su potrebne da bi se istražio značaj interakcije pundinga i poremećaja raspoloženja sa funkcionalnom konektivnošću u okviru sistema nagrade u PB.

Na kraju, uočili smo postojanje značajne korelacije između dužine trajanja pundinga tokom dana i funkcionalne konektivnosti habenula sa desnim posteriornim talamusom, hipokampusom, parahipokampalnim girusom i srednjim temporalnim girusom (po principu duže trajanje pundinga – veća konektivnost), sugerišući značaj emotivne memorije za produženo vreme koje se troši na punding.

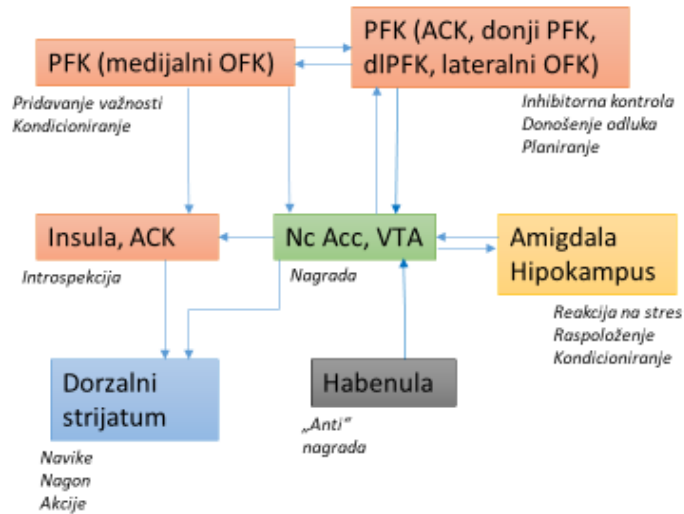
Ovako snažna povezanost izmenjene funkcije habenula i pundinga bi mogla biti od posebnog značaja obzirom da se u posledje vreme razmatra kao target za duboku moždanu stimulaciju u različitim stanjima.<sup>260</sup> Stoga, proširenje znanja o spektru poremećaja kod kojih je ova struktura zahvaćena može imati značajne terapijske posledice. Dok izostanak korelacije skorova težine pundinga sa konektivnošću ispitivanih struktura može da uputi na dodatnu zahvaćenost i drugih sistema, ovo je i znak da su nam potrebne precizne i pouzdane kliničke skale i instrumenti za merenje pundinga.

Metodološke manjkavosti koje treba imati u vidu pri interpretaciji naših rezultata su dalje navedene. Prvo, iako je naša studija premašila dvostruko po broju uključenih ispitanika prethodnu i jedinu studiju pundinga, ovaj broj je i dalje relativno mali. Drugo, proces regrutovanja pacijenta je bio otežan nepostojanjem široko prihvaćenih i jasnih kriterijuma za dijagnozu kao i trenutnim problemima u klasifikaciji samog poremećaja. Ipak, naš proces selekcije pacijenta je bio ojačan promenom specifičnih kriterijuma za svaki pojedinačni podtip IKP, kao i definisanje prisustva pundinga na osnovu detaljne kliničke procene. Treće, iako su grupe pacijenata među sobom bile uparene po LEDD i dopamin agonisti LEDD, ne može se isključiti farmakološki efekat na rezultate studije funkcionalne konektivnosti. Zapravo, i pokazano je da je funkcionalna konektivnost amigdale modulirana dopaminergičkom terapijom u PB.<sup>235</sup> Iako smo pažljivo uparili grupe prema postignućima na kognitivnim testovima, sa posebnim osvrtom na domene pažnje i egzekutivnih funkcija, ne može isključiti postojanje suptilnih razlika koje bi se mogle registrovati da smo primenili testove specifičnije za poremećaje u sistemu nagrade kao što je Iowa kockarski zadatak ili pojedine paradigme koje imaju kompjuterizovane baterije testova kao što je CANTAB. Ovo ujedno pruža i zanimljivu priliku za dalje istraživanje. Najzad dodatne studije bi mogle istražiti ulogu pojedinih supkomponenti habenula i amigdale u ovakvim poremećajima.

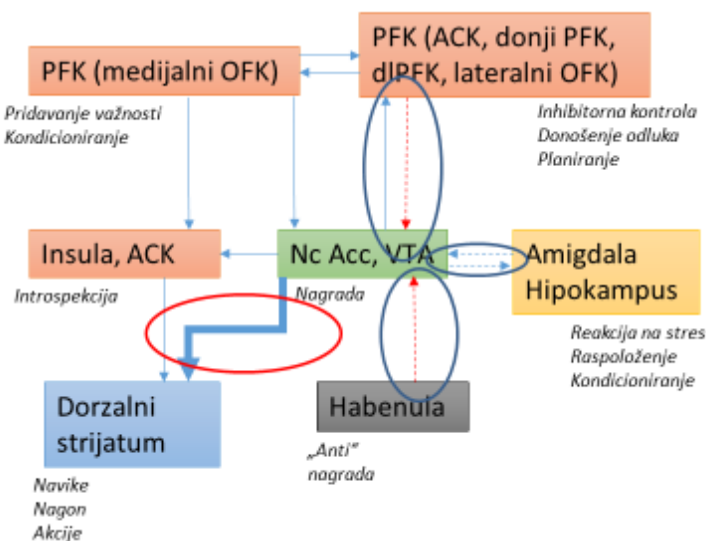


U ovoj studiji smo pokazali da su važni kontrolni mehanizmi ponašanja oštećeni na više nivoa kod obolelih od PB koji su razvili punding, i to uključujući i strukturne i funkcionalne lezije, tačnije uz strukturno oštećenje na nivou prefrontalnog korteksa postojala je i izmenjena konektivnost amigdala i habenula (Slika 5-1). Ovakvi nalazi bi mogli da ukažu da je potreban slom više od jednog kontrolnog mehanizma da bi nastupilo u toj meri disruptivno ponašanje kao što je punding. Na ovaj način, izmenjeni “ulazni signali” bi u krajem koraku mogli voditi izmenjenom izlaznom signalu ka dorzalnom strijatumu, koji ima ključnu ulogu u formiranju nagona, navika i akcija, te voditi njegovoj prekomernoj aktivaciji i, u krajnjem koraku, stereotipnom i repetitivnom ponašanju obolele osobe kakvo karakteriše punding.

## Procesuiranje nagrade



## Procesuiranje nagrade kod pacijenata sa pudingom – predlog modela



**Slika 5-1 Gornji panel:** šematski prikaz procesuiranje nagrade u normalnim uslovima; **Donji panel:** Šematski prikaz mogućeg modela nastanka pudinga u PB (plavom bojom i isprekidanim linijama su označene veze čiju smo disfunkciju registrovali, dok je crvenom bojom i debljom linijom označen potencijalno izmenjen "izlazni signal". Skraćenice: PFK: prefrontalni korteks; ACK: prednji cingulatni korteks; dIPFK: dorzolateralni prefrontalni korteks; OFK: orbitofrontalni korteks; Nc Acc: nucleus accumbens; VTA: ventralna tegmentalna area

***Mikrostrukturno oštećenje traktova bele mase kod pacijenata sa pundingom u Parkinsonovoj bolesti***

Promene u beloj masi u senzorimotornim i ekstramotornim regijama su registrovane već u ranoj PB, i to kod kognitivno očuvanih pacijenata kao i kod pacijenata sa kognitivnim poremećajem.<sup>261</sup> Do sada je mali broj studija ispitivao integritet bele mase kod pacijenata sa različitim PKI. Prva studija je uključila deset pacijenata sa različitim PKI (nijedan pacijent sa pundingom nije regrutovan u ovoj grupi) i pokazala da je bela masa relativno očuvana kod ovih pacijenata u poređenju sa obolelima od PB koji nisu imali PKI i sa zdravim kontrolama.<sup>229</sup> U našem prethodnom radu u kom smo ispitali 35 pacijenta sa heterogenim PKI pokazali smo veće oštećenje traktova bele mase kod ovih pacijenata sa PKI od kontrolne grupe obolelih od PB i zdravih kontrola.

Ova studija je prva koja je ispitala mikrostrukturna oštećenja bele mase kod pacijenata sa pundingom u PB. Pokazali smo da, u poređenju sa grupom pacijenata obolelih od PB koji nisu imali nijedan PKI, pacijenti sa pundingom imaju karakterističan obrazac oštećenja bele mase, koje zahvata traktove od kritičnog značaja za orkestriranje ponašanja usmerenog ka cilju i procesuiranje nagrade. Pacijenti sa pundingom su se odlikovali većim oštećenjem genu corpora callosa u poređenju sa pacijentima koji nisu imali PKI. Dodatno, pacijenti sa pundingom su imali i oštećenje parahipokampalnog i uncinatnog traktusa u poređenju sa zdravim kontrolama. Značajno je da su ova oštećenja samo delom bila povezana sa psihijatrijskim poremećajima kod ovih pacijenata, te se u većoj meri mogu pripisati izmenama koje nastaju u sklopu pundinga.

Zahvaćenost genu corpora callosa i fasciculusa uncinatusa koji predstavljaju delove mezolimbičkog sistema sa projekcijama ka prefrontalnim regionima, uključujući i orbitofrontalni korteks, bi mogli doprinosti oštećenju procesuiranja nagrade kod pacijenata sa pundingom. U skladu sa ovim su i nalazi prethodne studije koja je ispitala strukturne lezije mozga kod pacijenata sa pundingom i koja je pokazala da oni imaju istanjenje korteksa srednjeg frontalnog i orbitofrontalnog korteksa u poređenju sa pacijentima bez pundinga.<sup>248</sup> Ova studija nije ispitivala integritet traktova bele mase.

Genu corpora callosa je uključeno u kognitivnu inhibiciju, kao ključnu komponentu organizovanja adekvatnog ponašanja usmerenog ka cilju.<sup>262</sup> Pokazali smo da su DT MR mere genu

corpusa callosa bile u stanju da razlikuju pacijente sa pudingom od pacijenata koji nisu imali PKI sa najvišom preciznošću, specifičnošću i senzitivnošću. Oštećenje ovog trakta je vezivano sa nemogućnošću da se suprimiraju nerelevantne informacije, kao i da se obustavi aktivacija neodgovarajućih primarnih odgovora trigerovanih pridruženim stimulusima, kao i da se spreči pristup nerelevantnim informacijama.<sup>263</sup> Oštećenje genu corpusa callosa kod pacijenata sa pudingom bi moglo doprineti sklonosti ka stereotipnom, repetitivnom ponašanju bez svrhe, obzirom da je ovaj nalaz do sada već opserviran u drugim psihijatrijskim poremećajima kao što je opsesivno-kompulsivni poremećaj koji deli više kliničkih karakteristika sa pudingom.<sup>264</sup> Delimično preklapanje nalaza kod pacijenata sa opsesivno-kompulsivnim poremećajem i sa pudingom moglo bi da otkrije strukturnu osnovu stereotipija u različitim dijagnostičkim kategorijama.

Fasciculus uncinatus omogućava da informacije locirane u temporalnom režnju utiču na ponašanje kroz interakciju sa orbitofrontalnim korteksom kako bi se pridružila vrednost (nagrada ili kazna) uskladištenim reprezentacijama.<sup>265</sup>

Parahipokampalni trakt, koji povezuje hipokampus sa posteriornim cingulumom, je od značaja za proces konsolidacije pamćenja i upamćivanja novih sadržaja.<sup>266</sup> Ova struktura bi mogla da doprinosi indirektno, kroz hipokampus, procesuiranju nagrade. Zapravo, interakcija između dopaminergičkih neurona međumozga i hipokampusa promoviše upamćivanje onih epizoda koje su nagrađujuće i nove i izgradnji upamćenih reprezentacija koje su sledstveno najprimerenije da se prema njima osoba upravlja pri kasnijim izborima.<sup>267</sup> Dodatno, nedavna studija je demaskirala nezavisnu povezanost između postignuća na testovima koji zahtevaju set-šifting i mikrostrukturnog integriteta levog parahipokampalnog trakta, koji je upravo i bio oštećen kod naših pacijenata koji su imali puding.<sup>268</sup>

Pedunkulopontini trakt je pokazao oštećenja kod obe grupe pacijenata, ali je oštećenje bilo teže u grupi onih sa pudingom. Ovaj trakt sadrži recipročne konekcije između pedunkulopontinog jedra i bazalnih ganglija.<sup>195</sup> Oštećenje na ovom nivou je čest nalaz u PB i do sada je bio povezivan sa fenomenom freezinga u hodu i sa poremećajima spavanja.<sup>269</sup> Pored ovoga, nedavno je predloženo da pedunkulopontino jedro, obzirom da dobija ulazna vlakna iz bazalnih ganglija, ima

ulogu u brzim odgovorima i asocijativnom učenju po principu akcija-ishod, te u procesima pažnje i donošenja odluka<sup>270</sup> što može da ima značaj u patofiziologiji nastanka pundinga.

Pored ovoga, pokazali smo i da svi pacijenti imaju povišen MD i radD splenijuma corpus callosuma što je do sada povezivano sa većom težinom simptoma PB, kako motornih<sup>162</sup> tako i kognitivnih.<sup>271</sup>

Slično ranijim studijama, i ovde smo našli da je prisustvo pundinga u PB bilo povezano sa većom težinom psihijatrijskih poremećaja, uključujući depresiju i apatiju. Međutim, važno je da su statistički značajne razlike vezano za traktove bele mase postojale između pacijenata sa pudingom i pacijenata koji nisu razvili PKI i nakon korigovanja za skorove apatije i depresije, sugerišući da se ove izmene ne mogu objasniti samo psihijatrijskim karakteristikama već da su relevantne za sam razvoj pundinga.

Interesantno je da je oštećenje traktova bele mase u većoj meri doprinosilo apatiji nego depresiji, što je moguće da nastupa usled multifaktorijalne prirode depresije koja se karakteriše ne samo strukturnim (najčešće se opisuje hipokampalna atrofija)<sup>272</sup> veći i funkcionalnim izmenama mozga u odgovoru na stimulse iz spoljašnje sredine i druge psihološke reakcije.<sup>273</sup> S druge strane, mehanizmi na kojima nastaje apatija u velikoj meri počivaju na frontalnim i temporalnim kotrikalnim regionima i njihovim konekcijama kao što je fasciculus uncinatus kao deo neuralne mreže koja reguliše motivaciju.<sup>274</sup> U drugim neurodegenerativnim bolestima, kao što je Alchajmerova bolest i frontotemporalna demencija, apatija se povezuje sa zahvaćenošću traktova bele mase uključujući corpus callosum, fasciculus uncinatus, fasciculus longitudinalis superior i cingulum.<sup>275,276</sup>

Sa metodološke strane, prilikom interpretiranja naših podataka treba imati u vidu i nekoliko manjkavosti. Mada je studija uključila značajno veći broj pacijenata od prethodne studije (koje su regrutovale pacijente sa heterogenim PKI), i dalje je broj ispitanika relativno mali, što je i najverovatniji razlog za izostanak korelacija među DT merama i kliničkim skorovima kao i za niži stepen statističke značajnosti glavnih nalaza kada se u modele unese veći broj kovarijata.

Takođe analiza mogućnosti diskriminacije grupa pomoću DT merenja, koja je po prvi put primenjena u ovoj studiji, je pokazala samo umereno dobru preciznost (ispod 80%) zbog čega su

neophodne studije na većim uzorcima pre nego što se DT merenja ustale kao metod koristan za klasifikaciju pacijenata. Problemi dijagnostičkih kriterijuma i uopštene klasifikacije, kao i način na koji su u našem ispitivanju prevaziđeni, su pomenuti u prethodnom odeljku.

## 6. ZAKLJUČCI

- PKI su čest nemotorni poremećaj kod obolelih od PB i javljaju se kod gotovo jedne četvrtine bolesnika, a petina od njih razvije višestruke PKI.
- Najčešći oblik PKI u grupi obuhvaćenoj našim istraživanjem je punding koji je zabeležen kod polovine svih bolesnika koji su razvili PKI.
- Pacijenti koji su imali PKI su bili češće muškog pola, imali su raniji početak bolesti, duže trajanje bolesti i veću izloženost antiparkinsonoj terapiji. Takođe, ovi pacijenti su imali teže simptome depresije i anksioznosti, kao i viši stepen impulsivnosti.
- Muškarci su češće razvijali punding i patološko kockanje od žena, ali ne i druge oblike PKI.
- Kao nezavisni faktori povezani sa pojavom PKI u PB izdvojili su se muški pol, raniji početak bolesti i prisustvo težih depresivnih simptoma.
- Bolesnici sa PKI su češće u porodičnoj anamnezi imali opterećenost kockanjem, alkoholizmom ili bolestima zavisnosti. Premorbidno, oboleli sa PKI su imali značajno veću sklonost ka igrama na sreću, dok je u slučaju pundinga postojala izraženija premorbidna sklonost hobijima.
- Primenom multimodalnog MR pristupa, detektovani su sledeći, specifični strukturni i funkcionalni korelati PKI u PB:
  - Oboleli od PB koji su razvili PKI imali su široko rasprostranjeno istanjenje korteksa frontalnog, parijetalnog i temporalnog lobusa u poređenju sa zdravim kontrolama, odnosno specifično kortikalno istanjenje levog gornjeg frontalnog i precentralnog girusa u poređenju sa obolelima od PB bez PKI.
  - Nije detektovana razlika među ispitanim grupama u pogledu volumena supkortikalnih struktura sive mase, ali su uočena mikrostrukturna oštećenja desnog putamena kod obe grupe pacijenata u poređenju sa zdravim kontrolama. Dodatno, detektovano je oštećenje struktura putamena i paliduma kod obolelih od PB bez PKI u poređenju sa zdravim kontrolama.
  - U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod svih obolelih od PB postojalo je mikrostrukturno oštećenje levog pedunkulopontinog trakta i desnog tractusa longitudinalis inferiora, dok je kod obolelih od PB sa PKI postojalo specifično

oštećenje fasciculusa uncinatusa obostrano, levog parahipokampalnog trakta, desnog pedunkulopontinog trakta, kao i bele mase u projekciji genu corpora callosuma.

- U poređenju sa zdravim kontrolama, kod obe grupa pacijenata zabeležena je povišena funkcionalna konektivnost u okviru primarne vizuelne mreže.
- Kod obolelih od PB bez PKI postojala je značajno povišena funkcionalna konektivnost u okviru senzomotorne mreže u poređenju sa zdravim ispitanicima, ali i obolelima od PB sa PKI.
- Kod bolesnika sa PKI postojala je pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i vizuelne mreže koja se povećavala sa dužim trajanjem PKI, zatim pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i senzomotorne mreže koja se snižavala sa većim skorom motorne onesposobljenosti; kao i pozitivna korelacija između vizuelne mreže i DMN koja se snižavala sa težim simptomima depresije.
- Sveukupno gledano, napred pomenute morfološke i funkcionalne promene sugerišu da PKI u PB nastaju kao rezultat diskonekcije senzomotornih, asocijativnih i kognitivnih mreža uz specifičan uticaj dužeg trajanja PKI, većeg stepena motorne onesposobljenosti i težih simptoma depresije.
- Studija strukturnih i funkcionalnih poremećaja kod bolesnika sa PB i pudingom je prikazala specifičan neurobiološki korelat ovog oblika PKI koji se ogleda u poremećaju strukturno-funkcionalne povezanosti među ključnim relexima neuronskog sistema odgovornog za doživljaj nagrade. Specifičan neuronalni korelat pudinga u PB prema rezultatima našeg istraživanja obuhvata:
  - Kortikalno istanjenje orbitalnog dela donjeg frontalnog girusa, imajuću u vidu da je specifičnost nalaza potvrđena ne samo poređenjem sa sa zdravim kontrolama, već i poređenjem sa obolelim od PB kod kojih nije postojao PKI.
  - Nepostojanje značajnih razlika u volumenima supkortikalnih struktura uključenih u regulaciju doživljaja nagrade (amigdala i habenula).
  - Osobenost funkcionalnog korelata pudinga u PB ogleda se u kortikalno-supkortikalnoj diskonekciji između supkortikalnih regiona odgovornih za modulaciju sistema nagrade (amigdala i habenula) i delova frontalnog i parijetalnog korteksa, i posledičnog aberantnog, pojačanog upliva na supkortikalne regione



odgovorne za egzekuciju radnji, dominantno dorzalne delova strijatuma i talamusa. Nalazi našeg istraživanja sugerišu da su kod obolelih od PB sa pudingom poremećaji pomenute mreže moguća patofiziološka osnova repetitivnog ponašanja uprkos izostanku očekivane nagrade.

- U prilog napred navedenom sugeriše i nalaz mikrostrukturnih oštećenja upravo traktova bele mase koji pripadaju mezolimbičkim putevima i koji se specifično projektuju ka pomenutim regionima frontalnog korteksa a koji su od kritičnog značaja za orkestriranje ponašanja usmerenog ka cilju i procesuiranje nagrade.

- DT MR merenja su se pokazala kao korisna u detektovanju patologije u osnovi pudinga u PB, pri čemu je najveća preciznost u diskriminaciji među grupama obolelih od PB sa i bez pudinga postignuta pomoću merenja genu corpora callosa.

## 7. LITERATURA

---

- <sup>1</sup> Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu-CIBIF. 1998.
- <sup>2</sup> Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817. Reprinted in: Neuropsychiatric classics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223–236.
- <sup>3</sup> Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's essay on the shaking palsy. *Neurology* 2007;69:482–5.
- <sup>4</sup> Tretiakoff, C. 1919 Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger. Thesis, University of Paris, citirano u: Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*. 2008;23(6):777-83.
- <sup>5</sup> Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Dis* 2008; S497-S508.
- <sup>6</sup> Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev* 1966;18:925–964
- <sup>7</sup> Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (DOPA)—Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien KlinWochenschr* 1961;73:787–788.
- <sup>8</sup> Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276:374–379
- <sup>9</sup> Schwab RS, Fabing HD, Prichard JS. Psychiatric symptoms and syndromes in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1951;107(12):901-7.
- <sup>10</sup> Mandell AJ, Markham C, Fowler W. Parkinson's syndrome, depression and imipramine. A preliminary report. *Calif Med*. 1961;95:12-4.
- <sup>11</sup> Kearney TR. Parkinson's disease presenting as depressive illness. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:117-9.
- <sup>12</sup> Pollock M, Hornabrook RW. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain*. 1966;89(3):429-48.
- <sup>13</sup> Wright WB. Behaviour disorders associated with Artane treatment of post-encephalitic Parkinsonism. *Confin Neurol*. 1952;12(1-2):45-9.
- <sup>14</sup> Jenkins RB, Groh RH. Psychic effects in patients treated with levodopa. *JAMA*. 1970 Jun 29;212(13):2265.
- <sup>15</sup> Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011;26(6):1022-31.
- <sup>16</sup> Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000;15(5):869-72.
- <sup>17</sup> Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety*. 2000;11(4):185-6.

- 
- <sup>18</sup>de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45: 2143–46.
- <sup>19</sup>Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 5):18–32.
- <sup>20</sup>Dorsey ER, George BP, Leff B, Willis AW. The coming crisis: obtaining care for the growing burden of neurodegenerative conditions. *Neurology*. 2013 May 21;80(21):1989-96.
- <sup>21</sup>Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinsons disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208.
- <sup>22</sup>de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al Prevalence of Parkinsons disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts-Neuroloic Diseases in Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54: S21-23.
- <sup>23</sup>Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SDK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology* 1999; 52: 1214–20.
- <sup>24</sup>Katzenschlager R, Head J, Schraq A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474–80.
- <sup>25</sup>Herlofson K, Lie SA, Årslund D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease-A community based study. *Neurology* 2004; 62: 937-945.
- <sup>26</sup>Morgante L, Salemi G, Meneghini F, et al. Parkinsons disease survival: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57:507-512.
- <sup>27</sup>Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15: 27–44.
- <sup>28</sup>Hughes AJ, Daniel SE, Kliford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:181-184
- <sup>29</sup>Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861–870
- <sup>30</sup>Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:468–73.
- <sup>31</sup>Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:S41–S45
- <sup>32</sup>Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:1169–1181
- <sup>33</sup>Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006;24:1815–1820
- <sup>34</sup>Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci* 2003;212:47–53

- 
- <sup>35</sup> Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712–21.
- <sup>36</sup> Latt MD, Lord SR, Morris JGL, Fung VSC. Clinical and physiological assessments for elucidating fall risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1280-1289
- <sup>37</sup> Grimbergen YAM, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:405-415
- <sup>38</sup> Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;30:23(6):837-44.
- <sup>39</sup> Goetz CG. New Developments in Depression, Anxiety, Compulsiveness, and Hallucinations in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2010;25:S104–S109.
- <sup>40</sup> Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005;46:227–232.
- <sup>41</sup> Brooks DJ, Piccini P. Imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behavior. *Biol Psychiatry* 2006;59: 908–918.
- <sup>42</sup> Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;28:57–64
- <sup>43</sup> Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease: A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994;165: 333–339
- <sup>44</sup> 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; 128:1314–1322
- <sup>45</sup> Kostić VS, Agosta F, Petrović I, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M, Filippi M. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(10):857-63.
- <sup>46</sup> Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001;77:89–93.
- <sup>47</sup> Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:2015–2025.
- <sup>48</sup> Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:217–220.
- <sup>49</sup> Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and “on-off” phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:148–151.
- <sup>50</sup> Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16(4):225-33.
- <sup>51</sup> Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916–28
- <sup>52</sup> Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):518-31.
- <sup>53</sup> Marin RS. Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996; 1: 304–14.

- 
- <sup>54</sup> Castrioto A, Thobois S, Carnicella S, Maillet A, Krack P. Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mov Disord*. 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
- <sup>55</sup> Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a communitybased study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 295–99.
- <sup>56</sup> Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2391–97
- <sup>57</sup> Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133: 1111–27
- <sup>58</sup> Robert GH, Le Jeune F, Lozachmeur C, et al. Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study. *Neurology* 2014; 83: 1620–26.
- <sup>59</sup> Baggio HC, Segura B, Garrido-Millan JL, et al. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Movement disorders* 2015;30:671-679.
- <sup>60</sup> Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, Devos D. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Movement disorders* 2014;29:897-903.
- <sup>61</sup> Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2002;17:366-371.
- <sup>62</sup> 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. *Movement disorders* 2010;25:2318-2325.
- <sup>63</sup> Spalletta G, Fagioli S, Caltagirone C, Piras F. Brain microstructure of subclinical apathy phenomenology in healthy individuals. *Human brain mapping* 2013;34:3193-3203.
- <sup>64</sup> Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, Tandon R, Korenkevych D, Savenkov A, Heilman KM, Gold M, Liu Y. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *NeuroImage* 2013;81:484-495.
- <sup>65</sup> Tanner CM, Vogel C, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson's disease: a population study. *Ann Neurol* 1983;14:136-140.
- <sup>66</sup> Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol* 2005;252(7):753–764.
- <sup>67</sup> Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM. Intravenous levodopa in chronically treated hallucinating Parkinson's disease patients: high dose pharmacological challenge does not precipitate visual hallucination. *Neurology* 1998;50:515–517
- <sup>68</sup> Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(8):938–942.
- <sup>69</sup> Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(2):107–110.

- <sup>70</sup> Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, et al. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(11):2078–2082.
- <sup>71</sup> Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-56.
- <sup>72</sup> Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, Weintraub D. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-24.
- <sup>73</sup> Stefanova E, Žiropadja L, Stojković T, Stanković I, Tomić A, Ječmenica-Lukić M, Petrović I, Kostić V. Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(3-4):199-209.
- <sup>74</sup> Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79: 368-376
- <sup>75</sup> Witjas T, Kaphan E, Azulay IP, Blin O, Cecladi M, Pouget J, Poncet M, Cherif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;13:59:408-413.
- <sup>76</sup> Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20(12):1557–156.
- <sup>77</sup> Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;62: 436–446.
- <sup>78</sup> Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1995; 10: 283–287
- <sup>79</sup> Goetz CG, Lutge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 73–75.
- <sup>80</sup> Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995; 91: 98–102.
- <sup>81</sup> Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 2007;69(4):333–341.
- <sup>82</sup> Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(6):895–899.
- <sup>83</sup> Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):435-450.
- <sup>84</sup> Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):33-50.
- <sup>85</sup> Lashuel HA, Overk CA, Queslati A, Masliah E. The many faces of  $\alpha$ -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 38 – 48

- 
- <sup>86</sup> Braak H, Del Tredici K. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 19–23.
- <sup>87</sup> Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tiss Res* 2004; 318: 121–34.
- <sup>88</sup> Jellinger KA. A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol.* 2008;116(1):1-16.
- <sup>89</sup> Rascol O, Fitzner-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss YM, Olanow CW. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):415-23.
- <sup>90</sup> Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5-15.
- <sup>91</sup> Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014;311(16):1670-83.
- <sup>92</sup> Kostić VS. Treatment of young-onset Parkinson's disease: role of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 4:S71-5.
- <sup>93</sup> PD Med Collaborative Group., Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;27;384(9949):1196-205.
- <sup>94</sup> Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72(21 Suppl (4):S1-136.
- <sup>95</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC, 2000.
- <sup>96</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- <sup>97</sup> Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(2):121-7
- <sup>98</sup> Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(7):1258-61.
- <sup>99</sup> Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1089-1096.
- <sup>100</sup> Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011; 69:986-996

- 
- <sup>101</sup> Phu A, Xu Z, Brakoulias V, et al. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* 2014;21:63-66.
- <sup>102</sup> Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry*. 2010;15(6):560-73.
- <sup>103</sup> Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):423-8.
- <sup>104</sup> Morgante F, Fasano A, Ginevrino M, Petrucci S, Ricciardi L, Bove F, Criscuolo C, Moccia M, De Rosa A, Sorbera C, Bentivoglio AR, Barone P, De Michele G, Pellicchia MT, Valente EM. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson disease. *Neurology*. 2016;87(14):1436-1441.
- <sup>105</sup> Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-95.
- <sup>106</sup> Chiang HL, Huang YS, Chen ST, Wu YR. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2012; 19(3):494-500
- <sup>107</sup> Probst CC, Winter LM, Möller B, Weber H, Weintraub D, Witt K, Deuschl G, Katzenschlager R, van Eimeren T. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol*. 2014;261(5):936-42.
- <sup>108</sup> Weintraub D, Papay K, Siderowf A; Parkinson's Progression Markers Initiative. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2013;80(2):176-80.
- <sup>109</sup> Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, Weintraub D, Martinez-Martin P, Kessel B, Henriksen T, Falup-Pecurariu C, Silverdale M, Durner G, Røkenes Karlsen K, Grilo M, Odin P, Chaudhuri KR; EUROPAR and the IPMDS Non-Motor-PD-Study Group. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1255-61.
- <sup>110</sup> Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 327-33.
- <sup>111</sup> Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, Weintraub D. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80.
- <sup>112</sup> Valenca G, Glass P, Negreiros N, Duarte MB, Ventura LM, Mueller M, Oliveira-Filho J. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:698-700.
- <sup>113</sup> Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:155-160.



- <sup>114</sup> Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-1257.
- <sup>115</sup> Hurt CS, Alkufri F, Brown RG, Burn DJ, Hindle JV, Landau S, Wilson KC, Samuel M; PROMS-PD study group. Motor phenotypes, medication and mood: further associations with impulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):245-54.
- <sup>116</sup> Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):317-324.
- <sup>117</sup> Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S80-4.
- <sup>118</sup> Hodgins DC, Stea JN, Grant, JE. Gambling disorders. *Lancet* 2011;378:1874-1884
- <sup>119</sup> Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64(2):212-6.
- <sup>120</sup> Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J.* 1969;101(13):59-68
- <sup>121</sup> Solla P, Bortolato M, Cannas A, Mulas CS, Marrosu F. Paraphilias and paraphilic disorders in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Mov Disord.* 2015;30(5):604-13.
- <sup>122</sup> McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(6):242-8.
- <sup>123</sup> Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, Francardo V, Alcacer C, Ding Y, Brambilla R, Fisone G, Jon Stoessl A, Bourdenx M, Engeln M, Navailles S, De Deurwaerdère P, Ko WK, Simola N, Morelli M, Groc L, Rodriguez MC, Gurevich EV, Quik M, Morari M, Mellone M, Gardoni F, Tronci E, Guehl D, Tison F, Crossman AR, Kang UJ, Steece-Collier K, Fox S, Carta M, Angela Cenci M, Bézard E. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2015;132:96-168.
- <sup>124</sup> Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord.* 2006;21(4):524-9.
- <sup>125</sup> Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1972;75(3):203-12.
- <sup>126</sup> Friedman JH. Punding on levodopa. *Bio Psychiatry* 1994;36:350-351.
- <sup>127</sup> Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* 2004;19(4):397-405.
- <sup>128</sup> Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, Obeso J, Bezard E, Fernagut PO. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 2017;16(3):238-250.

- <sup>129</sup> Djamshidian A, Averbek BB, Lees AJ, O'Sullivan SS. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011;15;310(1-2):183-8.
- <sup>130</sup> Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *J Neurol Sci.* 2017;374:47-52.
- <sup>131</sup> Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrij M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 2010;68(3):400-4.
- <sup>132</sup> Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol.* 2010;68(6):963-8.
- <sup>133</sup> Papay K, Xie SX, Stern M, Hurtig H, Siderowf A, Duda JE, Minger J, Weintraub D. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology.* 2014;83(9):826-33.
- <sup>134</sup> Zhang S, Dissanayaka NN, Dawson A, O'Sullivan JD, Mosley P, Hall W, Carter A. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr.* 2016;28(10):1597-614.
- <sup>135</sup> Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(5):448-9.
- <sup>136</sup> Hicks CW, Pandya MM, Itin I, Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(5):379-81.
- <sup>137</sup> Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(10):1682-5.
- <sup>138</sup> Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, Begaz T, Wong CM, Cartwright C. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling. *Biol Psychiatry.* 2000;47(9):813-7.
- <sup>139</sup> Catalán MJ, de Pablo-Fernández E, Villanueva C, Fernández-Diez S, Lapeña-Montero T, García-Ramos R, López-Valdés E. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(14):2007-10.
- <sup>140</sup> Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease: Clinical Experience After 3 Years' Follow-up. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(4):132-4.
- <sup>141</sup> Holtz NA, Tedford SE, Persons AL, Grasso SA, Napier TC. Pharmacologically distinct pramipexole-mediated akinesia vs. risk-taking in a rat model of Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;70:77-84.
- <sup>142</sup> Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, Mack J, Brown RG, David AS. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology.* 2013;80(9):792-9.
- <sup>143</sup> Javoy-Agid F, Taquet H, Ploska A, Cherif-Zahar C, Ruberg M, Agid Y. Distribution of catecholamines in the ventral mesencephalon of human brain, with special reference to Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1981;36(6):2101-5.

- 
- <sup>144</sup> Aracil-Bolaños I, Strafella AP. Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:S101-5.
- <sup>145</sup> Ray NJ, Miyasaki JM, Zurowski M, Ko JH, Cho SS, Pellecchia G, Antonelli F, Houle S, Lang AE, Strafella AP. Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson's patients with medication-induced pathological gambling: a [11C] FLB-457 and PET study. *Neurobiol Dis.* 2012;48(3):519-25.
- <sup>146</sup> Cilia R, Ko JH, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Pellecchia G, Pezzoli G, Antonini A, Strafella AP. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis.* 2010;39(1):98-104.
- <sup>147</sup> Voon V, Rizos A, Chakravarty R, Mulholland N, Robinson S, Howell NA, Harrison N, Vivian G, Ray Chaudhuri K. Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(2):148-52.
- <sup>148</sup> Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci.* 2003;26(9):507-13.
- <sup>149</sup> Probst CC, van Eimeren T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(10):386.
- <sup>150</sup> Elman I, Borsook D. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron.* 2016;89(1):11-36.
- <sup>151</sup> Sutherland RJ. The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex. *Neurosci Biobehav Rev.* 1982;6(1):1-13.
- <sup>152</sup> Lammel S, Lim BK, Ran C, Huang KW, Betley MJ, Tye KM, Deisseroth K, Malenka RC. Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature.* 2012;491(7423):212-7.
- <sup>153</sup> Hikosaka O. The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(7):503-13.
- <sup>154</sup> Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:235-43.
- <sup>155</sup> Seppi K, Poewe W. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20(1):29-55.
- <sup>156</sup> Filippi M, Agosta F. Movement disorders: Parkinson's disease and parkinsonisms. In: Filippi M, editor. *Oxford Textbook of Neuroimaging.* Oxford: Oxford University Press. 2015. Chapter 11.
- <sup>157</sup> Helms G. Segmentation of human brain using structural MRI. *MAGMA.* 2016;29(2):111-24.
- <sup>158</sup> Rovaris M, Filippi M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2007;17 Suppl 1:27S-30S.
- <sup>159</sup> Dell'Acqua F, Catani M. Structural human brain networks: hot topics in diffusion tractography. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(4):375-83.
- <sup>160</sup> Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(6):599-606.

- <sup>161</sup> Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Brenneis C, Jaschke W, Wenning GK, Poewe W. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain*. 2006;129(Pt 2):538-42.
- <sup>162</sup> Agosta F, Canu E, Stojković T, Pievani M, Tomić A, Sarro L, Dragašević N, Copetti M, Comi G, Kostić VS, Filippi M. The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(11):2798-807.
- <sup>163</sup> Agosta F, Canu E, Stefanova E, Sarro L, Tomić A, Špica V, Comi G, Kostić VS, Filippi M. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):1921-9.
- <sup>164</sup> Agosta F, Kostic VS, Davidovic K, Kresojević N, Sarro L, Svetel M, Stanković I, Comi G, Klein C, Filippi M. White matter abnormalities in Parkinson's disease patients with glucocerebrosidase gene mutations. *Mov Disord*. 2013;28(6):772-8.
- <sup>165</sup> Wang L, Hermens DF, Hickie IB, Lagopoulos J. A systematic review of resting-state functional MRI studies in major depression. *J Affect Disord*. 2012;142:6-12.
- <sup>166</sup> Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *MagnResonMed*. 1995;34:537-41.
- <sup>167</sup> Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007;62:429-37.
- <sup>168</sup> Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen KM, Collingwood J, He G, White K, Korenkevych D, Savenkov A, Heilman KM, Gold M, Liu Y. Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *Neuroimage*. 2013;75:249-61.
- <sup>169</sup> Kwak Y, Peltier S, Bohnen NI, Müller ML, Dayalu P, Seidler RD. Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:143.
- <sup>170</sup> Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, Corbo D, Cirillo G, Barone P, Tedeschi G. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(23):2226-32.
- <sup>171</sup> Shine JM, Halliday GM, Gilat M, Matar E, Bolitho SJ, Carlos M, Naismith SL, Lewis SJ. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):2206-19.
- <sup>172</sup> Fahn S, Elton RL, Committee motUD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's disease II*. New York: MacMillan, 1987: 153-163.
- <sup>173</sup> Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
- <sup>174</sup> 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.
- <sup>175</sup> Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.

- 
- <sup>176</sup> Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- <sup>177</sup> 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.
- <sup>178</sup> Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1969;32:50-55.
- <sup>179</sup> Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 1995;51(6):768-74.
- <sup>180</sup> Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, Salkovskis PM. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess.* 2002;14(4):485-96.
- <sup>181</sup> Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord* 2012; 27(2): 242-247.
- <sup>182</sup> 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(15): 2649-2653.
- <sup>183</sup> Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(11): 1078-1085.
- <sup>184</sup> Rey A. *L'examen Clinique en Psychologie* Presses Universitaires: Paris, 1964.
- <sup>185</sup> Benton AL. Differential behavioural effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968; 6: 53-60.
- <sup>186</sup> Goodglass H, Kaplan E. *The assessment of aphasia and related disorders.* Lea & Febiger: Philadelphia, 1983.
- <sup>187</sup> Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114 (Pt 5): 2095-2122.
- <sup>188</sup> Wechsler D. *Wechsler memory scale-revised manual.* The Psychological Corporation, 1987.
- <sup>189</sup> Lezak M. *Neuropsychological assessment,* 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1983.
- <sup>190</sup> Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess* 1975;39:386-388.
- <sup>191</sup> Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050-11055.
- <sup>192</sup> Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194.
- <sup>193</sup> Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968-980

- 
- <sup>194</sup> Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2004;51:103-114
- <sup>195</sup> Canu E, Agosta F, Sarasso E, Volonte MA, Basaia S, Stojkovic T, Stefanova E, Comi G, Falini A, Kostic VS, Gatti R, Filippi M. Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(12):5064-78.
- <sup>196</sup> Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23 Suppl 1: S208-219.
- <sup>197</sup> Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 2009; 45(1 Suppl): S173-186.
- <sup>198</sup> Pruim RH, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage* 2015; 112: 267-277
- <sup>199</sup> Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage* 2009; 48(1): 63-72.
- <sup>200</sup> Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001; 5(2): 143-156.
- <sup>201</sup> Andersson JL, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2: Oxford, United Kingdom., 2007.
- <sup>202</sup> Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360(1457): 1001-1013.
- <sup>203</sup> Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(17): 7209-7214.
- <sup>204</sup> Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(31): 13040-13045
- <sup>205</sup> Lawson RP, Drevets WC, Roiser JP. Defining the habenula in human neuroimaging studies. *Neuroimage* 2013;64:722-727.
- <sup>206</sup> Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007;37:579-588.
- <sup>207</sup> Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Press OU, ed. *Functional MRI: an introduction to methods.* Oxford, 2001: 251-270.
- <sup>208</sup> Sharma A, Goyal V, Behari M, Srivastva A, Shukla G, Vibha D. Impulse control disorders and related behaviours (ICD-RBs) in Parkinson's disease patients: Assessment using "Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease" (QUIP). *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(1):49-59.

- <sup>209</sup> Zhang Y, He AQ, Li L, Chen W, Liu ZG. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol.* 2017;17(1):98
- <sup>210</sup> Wang XP, Wei M, Xiao Q. A survey of impulse control disorders in Parkinson's disease patients in Shanghai area and literature review. *Transl Neurodegener.* 2016;5:4.
- <sup>211</sup> Auyeung M, Tsoi TH, Tang WK, Cheung CM, Lee CN, Li R, Yeung E. Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(8):635-7.
- <sup>212</sup> Tanaka K, Wada-Isoe K, Nakashita S, Yamamoto M, Nakashima K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2013;331(1-2):76-80.
- <sup>213</sup> Ramírez Gómez CC, Serrano Dueñas M, Bernal O, Araoz N, Sáenz Farret M, Aldinio V, Montilla V, Micheli F. A Multicenter Comparative Study of Impulse Control Disorder in Latin American Patients With Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(2):51-55.
- <sup>214</sup> Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(8):907-10.
- <sup>215</sup> Erga AH, Alves G, Larsen JP, Tysnes OB, Pedersen KF. Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease: The Norwegian ParkWest Study. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(1):183-191.
- <sup>216</sup> Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Møller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(1):22-6.
- <sup>217</sup> Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, Ulivi M, Del Sarto S, Rossi G, Ceravolo R, Bonuccelli U. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(5):691-4.
- <sup>218</sup> Nikitina AV, Fedorova NV. Impulsive-compulsive syndrome in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2013;113(7 Pt 2):32-8.
- <sup>219</sup> Baumann-Vogel H, Valko PO, Eisele G, Baumann CR. Impulse control disorders in Parkinson's disease: don't set your mind at rest by self-assessments. *Eur J Neurol.* 2015;22(4):603-9.
- <sup>220</sup> Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P, Gasca-Salas C, Macías Macías Y, Pérez Fernández E, Ybot I, opez Valdés E, Kurtis MM, Posada Rodriguez IJ, Mata M, Ruiz Huete C, Eimil M, Borrue C, Del Val J, López-Manzanares L, Rojo Sebastian A, Marasescu R. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci.* 2016;368:150-4.
- <sup>221</sup> Ávila A, Cardona X, Martín-Baranera M, Bello J, Sastre F. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: a one-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2):197-201.

- 
- <sup>222</sup> Santangelo G, Raimo S, Barone P. The relationship between Impulse Control Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;77:129-147.
- <sup>223</sup> Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(6):899-905.
- <sup>224</sup> Pettoruso M, Martinotti G, Fasano A, Loria G, Di Nicola M, De Risio L, Ricciardi L, Conte G, Janiri L, Bentivoglio AR. Anhedonia in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling: a case-control study. *Psychiatry Res*. 2014;215(2):448-52.
- <sup>225</sup> Cerasa A, Salsone M, Nigro S, Chiriaco C, Donzuso G, Bosco D et al. Cortical volume and folding abnormalities in Parkinson's disease patients with pathological gambling. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(11): 1209-1214.
- <sup>226</sup> Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Weintraub D, Antonini A. Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(5):688-95.
- <sup>227</sup> Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Vitale C, Giordano A, Raimo S et al. Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 24: 119-125.
- <sup>228</sup> Pellicano C, Niccolini F, Wu K, O'Sullivan SS, Lawrence AD, Lees AJ, Piccini P, Politis M. Morphometric changes in the reward system of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neurol* 2015; 262(12): 2653-2661.
- <sup>229</sup> Yoo HB, Lee JY, Lee JS, Kang H, Kim YK, Song IC, Lee DS, Jeon BS. Whole-brain diffusion-tensor changes in parkinsonian patients with impulse control disorders. *J Clin Neurol* 2015; 11(1): 42-47.
- <sup>230</sup> Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K. Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2015; 84(21): 2116-2123.
- <sup>231</sup> Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Giordano A, Raimo S, Amboni M, Esposito F, Barone P, Tedeschi G, Vitale C. Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Cortex*. 2017;94:63-72.
- <sup>232</sup> Jaakkola E, Kaasinen V, Siri C, Martikainen K, Cilia R, Niemela S et al. Impulse control disorders are associated with multiple psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014; 4(3): 507-515.
- <sup>233</sup> Kostic VS, Filippi M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 61-63.
- <sup>234</sup> Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211.
- <sup>235</sup> Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002; 22(20): 9099-9103.
- <sup>236</sup> Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(2): 240-249.



- <sup>237</sup> Jahfari S, Waldorp L, van den Wildenberg WP, Scholte HS, Ridderinkhof KR, Forstmann BU. Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci* 2011; 31(18): 6891-6899.
- <sup>238</sup> Helmich RC, de Lange FP, Bloem BR, Toni I. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2007; 45(10): 2201-2215.
- <sup>239</sup> Baggio HC, Segura B, Sala-Llonch R, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Tolosa E, Junqué C. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(1):199-212.
- <sup>240</sup> Olde Dubbelink KT, Schoonheim MM, Deijen JB, Twisk JW, Barkhof F, Berendse HW. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology* 2014; 83(22): 2046-2053.
- <sup>241</sup> Tessitore A, Giordano A, De Micco R, Russo A, Tedeschi G. Sensorimotor connectivity in Parkinson's disease: the role of functional neuroimaging. *Front Neurol* 2014; 5: 180.
- <sup>242</sup> Luo C, Guo X, Song W, Chen Q, Yang J, Gong Q et al. The trajectory of disturbed resting-state cerebral function in Parkinson's disease at different Hoehn and Yahr stages. *Hum Brain Mapp* 2015; 36(8): 3104-3116.
- <sup>243</sup> Fasano A, Barra A, Nicosia P, et al. Cocaine addiction: from habits to stereotypical-repetitive behaviors and punding. *Drug and alcohol dependence* 2008;96:178-182.
- <sup>244</sup> Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 2015;162:712-725.
- <sup>245</sup> Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:4-26.
- <sup>246</sup> Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 2010;65:135-142.
- <sup>247</sup> O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, Lawrence AD, Evans AH, Bose SK, Djamshidian A, Lees AJ, Piccini P. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011;134:969-978.
- <sup>248</sup> Yoo HS, Yun HJ, Chung SJ, Sunwoo MK, Lee JM, Sohn YH, Lee PH. Patterns of Neuropsychological Profile and Cortical Thinning in Parkinson's Disease with Punding. *PLoS One* 2015;10:e0134468.
- <sup>249</sup> Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci* 2014;18:177-185.
- <sup>250</sup> Diekhof EK, Gruber O. When desire collides with reason: functional interactions between anteroventral prefrontal cortex and nucleus accumbens underlie the human ability to resist impulsive desires. *J Neurosci* 2010;30:1488-1493.
- <sup>251</sup> Moreno-Lopez L, Contreras-Rodriguez O, Soriano-Mas C, Stamatakis EA, Verdejo-Garcia A. Disrupted functional connectivity in adolescent obesity. *Neuroimage Clin* 2016;12:262-268.

- 
- <sup>252</sup> Marowsky A, Yanagawa Y, Obata K, Vogt KE. A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron* 2005;48:1025-1037.
- <sup>253</sup> Ely BA, Xu J, Goodman WK, Lapidus KA, Gabbay V, Stern ER. Resting-state functional connectivity of the human habenula in healthy individuals: Associations with subclinical depression. *Hum Brain Mapp* 2016;37:2369-2384.
- <sup>254</sup> Hu X, Song X, Yuan Y, et al. Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:238-244.
- <sup>255</sup> Schiff S, Bardi L, Basso D, Mapelli D. Timing spatial conflict within the parietal cortex: a TMS study. *J Cogn Neurosci* 2011;23:3998-4007.
- <sup>256</sup> Knutson B, Greer SM. Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3771-3786.
- <sup>257</sup> Gillan CM, Robbins TW, Sahakian BJ, van den Heuvel OA, van Wingen G. The role of habit in compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:828-840.
- <sup>258</sup> Pearson JM, Heilbronner SR, Barack DL, Hayden BY, Platt ML. Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci* 2011;15:143-151.
- <sup>259</sup> Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 2014;137:12-32.
- <sup>260</sup> Dupre DA, Tomycz N, Oh MY, Whiting D. Deep brain stimulation for obesity: past, present, and future targets. *Neurosurg Focus* 2015;38:E7.
- <sup>261</sup> Agosta F, Galantucci S, Filippi M. Advanced magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. *Neurol Sci* 2017;38:41-51.
- <sup>262</sup> MacLeod C. The concept of inhibition in cognition. In: Gorfein DS MC, editors. *Inhibition in Cognition*. Washington: APA, 2007: 3-24.
- <sup>263</sup> Wolf D, Zschuschke L, Scheurich A, Schmitz F, Lieb K, Tuscher O, Fellgiebel A. Age-related increases in Stroop interference: delineation of general slowing based on behavioral and white matter analyses. *Hum Brain Mapp* 2014;35:2448-2458.
- <sup>264</sup> Radua J, Grau M, van den Heuvel OA, Thiebaut de Schotten M, Stein DJ, Canales-Rodriguez EJ, Catani M, Mataix-Cols D. Multimodal voxel-based meta-analysis of white matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1547-1557.
- <sup>265</sup> Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 2013;136:1692-1707.
- <sup>266</sup> De Simoni S, Grover PJ, Jenkins PO, Honeyfield L, Quest RA, Ross E, Scott G, Wilson MH, Majewska P, Waldman AD, Patel MC, Sharp DJ. Disconnection between the default mode network and medial temporal lobes in post-traumatic amnesia. *Brain* 2016;139:3137-3150.
- <sup>267</sup> Shohamy D, Adcock RA. Dopamine and adaptive memory. *Trends Cogn Sci* 2010;14:464-472.
- <sup>268</sup> Metzler-Baddeley C, Jones DK, Steventon J, Westacott L, Aggleton JP, O'Sullivan MJ. Cingulum microstructure predicts cognitive control in older age and mild cognitive impairment. *The Journal of Neuroscience* 2012;32:17612-17619.

- 
- <sup>269</sup> Targa AD, Rodrigues LS, Nosedá AC, Aurich MF, Andersen ML, Tufik S, da Cunha C, Lima MM, Unraveling a new circuitry for sleep regulation in Parkinson's disease, *Neuropharmacology* 2016;108:161-171
- <sup>270</sup> Gut NK, Winn P, The pedunculo-pontine tegmental nucleus-A functional hypothesis from the comparative literature, *Mov Disord* 2016;31:615-624.
- <sup>271</sup> Deng B, Zhang Y, Wang L, Peng K, Han L, Nie K, Yang H, Zhang L, Wang J, Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease, *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013;28:154-164.
- <sup>272</sup> Chan SW, Harmer CJ, Norbury R, O'Sullivan U, Goodwin GM, Portella MJ, Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression, *J Affect Disord* 2016;189:199-202.
- <sup>273</sup> Johnson J, Panagioti M, Bass J, Ramsey L, Harrison R, Resilience to emotional distress in response to failure, error or mistakes: A systematic review, *Clin Psychol Rev* 2017;52:19-42.
- <sup>274</sup> Brown RG, Pluck G, Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour, *Trends Neurosci* 2000;23:412-417.
- <sup>275</sup> Powers JP, Massimo L, McMillan CT, Yushkevich PA, Zhang H, Gee JC, Grossman M, White matter disease contributes to apathy and disinhibition in behavioral variant frontotemporal dementia, *Cogn Behav Neurol* 2014;27:206-214.
- <sup>276</sup> Tighe SK, Oishi K, Mori S, Smith GS, Albert M, Lyketsos CG, Mielke MM, Diffusion tensor imaging of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:484-488.

## BIOGRAFIJA KANDIDATA

Dr Vladana Marković (rođ. Špica) rođena je 27.02.1983.g. u Priboju gde je i započela školovanje. Desetu gimanziju “Mihajlo Pupin” završila je u Beogradu kao đak generacije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2001.g. a diplomirala je 2007.g. sa prosečnom ocenom 9,89. Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije angažovana je od oktobra 2007.g. prvo kao stipendista Ministarstva nauke Republike Srbije, a od 2008.g. kao klinički lekar i potom specijalizant neurologije. Specijalistički ispit iz neurologije sa maksimalnom ocenom položila je oktobra 2014.g. Od tada radi kao neurolog IV kliničkog odeljenja i Kabineta za terapijsku primenu botulinskog toksina Klinike za neurologiju. Izabrana je za kliničkog asistenta katedre za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2015.g.

Postdiplomske studije je upisala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2007.g. Odbranila je završni rad akademske specializacije iz neurologije sa temom *Genotipske i fenotipske karakteristike obolelih od Parkinsonove bolesti ranog početka* 2010.g. pod mentorstvom akademika Vladimira Kostića, i potom upisala doktorske studije iz neurologije na istom fakultetu.

Od 2007.g. je učestvovala kao saradnik na tri projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije iz oblasti neurodegenerativnih bolesti. Usavršavala se 2010.g. tokom 6 nedelja na Neurološkoj klinici Univerzitetske bolnice u Drezdenu, pod rukovodstvom prof. dr Hajnca Rajhmana i 2016.g. tokom 5 meseci u Bolnici San Raffaele, Univerzitet Vita-Salute, Milano, u istraživačkoj jedinici za neuroimidžing pod rukovodstvom prof. Masima Filipija.

Autor je i koautor više radova objavljenih u naučnim časopisima, imala je usmene prezentacije na domaćim i stranim kongresima i držala predavanja u okviru kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Dobitnica je nagrade “*Junior Award*” udruženja Movement Disorder Society za najbolji klinički rad 2017.g. koji je i deo ove disertacije.

Član je Movement Disorders Society, European Academy of Neurology, Društva neurologa Srbije i Društva mladih neurologa Srbije, kao i Srpskog lekarskog društva.

## SPISAK SKRAĆENICA

ACE-R - Addenbrookovo kognitivno ispitivanje –revidirana verzija (eng. *Addenbrook cognitive examination – revised*)

ANCOVA – analiza kovarijanse

ANOVA – analiza varijanse

axD – aksijalna difuzivnost

BDI – Bekova skala depresije

BKP – blagi kognitivni poremećaj

CC - corpus callosum

DDS – dopamine disregulacioni sindrom

DMN – osnovna mreža (eng. *Default Mode Network*)

DSM – Dijagnostička i statistička uputstva za mentalne bolesti (eng. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DT – difuzioni tenzor (eng. *Difussion Tensor*)

FA – frakciona anizotropija

FAB - Skala za procenu frontalnih funkcija (eng. *Frontal Assessment Battery*)

fMR – funkcionalna magnetna rezonanca

HAMA – Hamiltonova skala anksioznosti

IKP – impulsivno-kompulsivna ponašanja

ILF - fasciculus longitudinalis inferior

LEDD – levodopa ekvivalentna dnevna doza

LEDD DA – levodopa ekvivalentna dnevna doza dopaminskih agonista

MD – srednja difuzivnost (eng. *Mean Diffusivity*)

MMSE – Mini Mental Skala

MNI – Montreal Neurological Institute

MR – magnetna rezonanca

PB – Parkinsonova bolest

PB-PKI- - oboleli od Parkinsonove bolesti kod kojih nije dijagnostikovana poremećaj kontrole impulsa

PB-PKI+ - oboleli od Parkinsonove bolesti kod kojih je dijagnostikovana poremećaj kontrole impulsa

PB-Pun+ - oboleli od Parkinsonove bolesti kod kojih je dijagnostikovana punding

PHC - tractus parahippocampalis

PKI – poremećaj kontrole impulsa

PPT - pedunkulo-pontini trakt;

PRS – Skala za punding (eng. *Punding Rating Scale*)

QUIP-RS - Upitnik za impulsivno-kompulsivne poremećaje u Parkinsonovoj bolesti- Skala ocenjivanja (eng. *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale*)

radD – radijalna difuzivnost

ROI – region od interesa

RS – u mirovanju (eng. *Resting State*)

SN – substantia nigra

SSRI – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

TMT – Test crtanja traga (eng. *Trail Making Test*)

UNC - fasciculus uncinatus

UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti (eng. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

VTA – ventralna tegmentalna area

ZK – zdrava kontrola

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisana Vladana Marković

broj upisa NE-06/10

### Izjavljujem

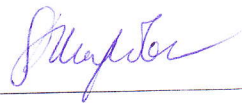
da je doktorska disertacija pod naslovom

Kliničko-morfološki korelati poremećaja kontrola impulsa u Parkinsonovoj 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, 14.06.2017.



---

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Vladana Marković

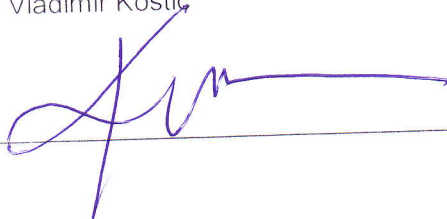
Broj upisa NE-06/10

Studijski program Neurologija

Naslov rada Kliničko-morfološki korelati poremećaja kontrola impulsa u Parkinsonovoj bolesti

Mentor: Akademik prof. dr Vladimir Kostić

Potpisani



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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 15.06.2017.





Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

Kliničko-morfološki korelati poremećaja kontrola impulsa u Parkinsonovoj 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).

U Beogradu, 15. 06. 2012

Potpis doktoranda



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.