



Универзитет “Св. Кирил и Методиј” во Скопје

Медицински факултет

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**Анализа на функционални конектоми на ЦНС проценети со
rs -fMRI кај пациенти со Паркинсонова болест со и без лесен
когнитивен дефицит**

Докторант

Асс. Д-р Христина Попова

Ментор

Проф. Д-р Игор Петров

Скопје, 2025

Овој докторат е резултат на многу години труд, истражување и одрекување, но истовремено е резултат на неверојатна поддршка од многу луѓе.

Сакам да изразам огромна благодарност до мојот сопруг Нерон, кој низ сиве изминати години ми беше поддршка во права смисла на зборот. Секогаш ми кажуваше: “Ако пиеш вода од една река, треба да одиш на изворот на реката!” Со ова мото ги поддржа сите мои посети во референтни светски центри, што беше клучно за мојот професионален развој. Неговата храброст, одлучност и познавање, ми помогнаа полесно да го изодам овој трнлив пат.

Благодарност до моите деца, Томо и Марко, кои ми се секојдневна, непресушна инспирација за креирање и истакнување на најдоброто од мене. Тие се моето се’!

На моите родители, Никуш и Елеонора, и на мојата сестра Дафина – ви благодарам што бевте заедно со мене, одејќи низ овој пат, како и секогаш во животот, обединети, едни покрај други, во сè што животот ни носеше – и во радостите, и во предизвиците. Вашата постојаност и љубов се темелот врз кој стојам. Посебна благодарност до татко ми, кој со своите совети, тивко присуство и поддршка, ми беа и остануваат светилник во неизвесноста.

Сакам да им се заблагодарам на сите мои соработници кои го направија овој проектвозможен. Ве ценам и сум почестена што имав можност да работам со Вас.

Прво, голема благодарност до мојот ментор, Проф. Д-р Игор Петров, кој веруваше во мене од самиот почеток и кој покажа исклучителна трпеливост низ целиот процес на моето професионално созревање.

Благодарност до мојот најбитен соработник, Проф. Д-р Томи Бошковски, кој со својата експертиза во областа на биомедицинско инженерство, но и личните особини на несебичност, пожртвуваност и алтруизам, придонесоа да се реализира целиот истражувачки проект. Запознавањето на личност како Томи, за мене значеше вртење на нов лист од професионалната кариера и отворање на нови хоризонти. Македонија треба да биде горда на експерти како него.

Благодарност до Проф. Др. Ристе Попески-Димовски, професор на Институтот по физика при ПМФ, УКИМ, мој искрен и верен пријател, кој со својата несебична поддршка, имаше големо влијание во реализацијата на овој докторат.

Искрена благодарност упатувам до сите вработени на Универзитетскиот Институт за радиологија во Скопје. Посебна благодарност до Проф. Др. Даниел Ѓурчинов и Проф. Др. Гордана Белчевска, кои како раководители на Институтот, уште веднаш ја препознаа вредноста на мојата идеја и ја прифатија како реална и изводлива, овозможувајќи пристап до ресурсите на Институтот без никаков проблем. Голема благодарност и до радиолошките технолозите, Мирјана Репиновиќ и Ивица Караџинов, за нивната професионалност, кооперативност и истрајност во целиов процес. Нивниот ангажман беше клучен за успешно спроведување на ова истражување.

Голема благодарност до психологот Маријана Станковиќ, специјалист по медицинска психологија, од Клиниката за психијатрија во Скопје, која секогаш имаше разбирање за моите и потребите на истражувањето, па со својата експертиза излегуваше во пресрет на барањата. Личности како неа се право богатство.

Благодарност до сите мои колеги и вработени од мојата матична установа, Универзитетската Клиника за неврологија во Скопје. Од нив учам и растам во континуитет.

И на крај, благодарност до сите учесници во студијата. Нивното разбирање за целите на истражувањето, нивното активно учество, беа клучни за успешно реализирање на самото истражување. Благодарение на нивната посветеност, време и енергија, ја збогативме архивата на Медицински факултет за уште едно научно достигнување, а кое сигурно ќе најде референтна позиција во светската медицинска библиографија.

Ви благодарам од срце што бевте со мене во секој чекор од овој процес!

Where there is a will,

There is a way ...!

Содржина

Абстракт.....	7
1. Вовед.....	11
2. Паркинсонова болест.....	13
2.1. Епидемиологија на Паркинсонова болест.....	13
2.2. Етиологија, патоанатомски и патофизиолошки карактеристики на ПБ.....	13
2.3. Дијагностички критериуми на Паркинсонова болест.....	15
2.4. Третман на Паркинсонова болест.....	20
2.5. Прогноза.....	21
3. Лесен когнитивен дефицит кај пациенти со ПБ.....	22
3.1. Лесен когнитивен дефицит- дефиниција, преваленца, дијагностички критериуми.....	23
3.2. Значањето на раното откривање на когнитивниот дефицит кај пациенти со Паркинсонова болест.....	26
4. Магнетната резонанција-потенцијална техника за дефинирање на неуроимицинг биомаркери.....	27
4.1. Дифузиона магнетна резонанција.....	28
4.1.1. Дифузионен тензор.....	29
4.1.2. Добивање на дифузионен тензор.....	30
4.1.3. Визуелизација на дифузионен тензор.....	32
4.1.4. Трактографија.....	35
4.1.5. Апликации на ДТИ кај Паркинсонова болест со и без лесен когнитивен дефицит.....	38
4.2. Функционална магнетна резонанција.....	40
4.2.1. БОЛД сигнал.....	40
4.2.2. fMRI заснована на задачи (task-based fMRI, tb-fMRI).....	43

4.2.3. fMRI во состојба на мирување (resting state fMRI, rs-fMRI).....	43
4.2.4. Својства на сигналот од resting state fMRI.....	46
5. Конектомика и Графова теорија.....	48
5.1. Конектом, граф, мрежнимерки.....	49
5.2. Модели на мозочно поврзување.....	49
5.3. Дефинирање на нодуси во конектом.....	52
5.4. Графова анализа на мозочна поврзаност.....	55
5.5. Мапирање на структурната поврзаност кај човечкиот мозок.....	60
5.6. Поврзување на структурните со функционални итеинтеракции.....	62
6. Статистичка анализа на податоци.....	66
6.1. Partial Least Square.....	66
6.2. Mann-Whitney U rank test.....	67
6.3. Support Vector Machine.....	68
7. Мотив и цели на истражувањето.....	70
7.1. Мотив на истражувањето.....	70
7.2. Цели на истражувањето.....	70
8. Хипотеза.....	71
9. Субјекти и методологија.....	71
9.1. Дизајн на студијата.....	71
9.2. Субјекти.....	71
9.3. Клиничка проценка.....	72
9.3.1 Критериуми за вклучување во студијата	72
9.3.2. Критериуми за исклучување од студијата.....	72
9.3.3. Невропсихолошко тестирање.....	73
9.4. Методи.....	74
9.4.1. МРИподатоци.....	74
9.4.2. Анализа на структурни МРИ податоци.....	74
9.4.3. Анализа на функционални МРИ податоци.....	75
9.4.4. Анализа на структурен и функционален конектом.....	76

10.Резултати.....	77
10.1. Демографски, клинички и когнитивни резултати.....	77
10.2. Резултати од анализа на структурни мозочни конектоми.....	80
10.3. Резултати од анализа на функционални мозочни конектоми.....	94
10.4. Корелациони анализи.....	106
11.Дискусија.....	108
12.Заклучок.....	118
13.Литература.....	119
14.Додаток.....	130

Абстракт

Вовед. Паркинсоновата болест (ПБ) е една од најчестите невродегенеративни заболувања на мозокот. Истата се дефинира како заболување на движењето, со типични моторни симптоми од типот на брадикинезија, тремор, ригор и постурална нестабилност. Но, покрај основните моторни симптоми, овие пациенти се соочуваат и со немоторни симптоми како што е појавата на когнитивен пад и деменција (покрај останатите: депресија, нарушен сон, невропсихијатриски промени-анхедонија, апатија, анксиозност, панични атаки). Когнитивниот пад е честа појава кај пациенти со ПБ, дури и во раните стадиуми. Егzekутивни функции, внимание, визиоспацијални функции се когнитивни домени кои се често афектирани. Конструкцијата на лесен когнитивен дефицит се користи со цел да се идентификуваат клинички евидентни когнитивно засегање без функционален пад на пациенти со ПБ.

Цел. Целта на оваа студија е да се истражи мозочната функционална поврзаност кај пациенти со ПБ и лесен когнитивен пад, користејќи rs-fMRI.

Субјекти и методи. Во истражувањето ќе бидат опфатени 90 субјекти. Сите учесници ќе бидат поделени во три групи. Во првата контролна група ќе учествуваат 30 здрави субјекти, во втората група ќе учествуваат 30 пациенти со Паркинсонова болест и уреден когнитивен статус (според клиничка слика, користејќи ги MDS критериумите за Паркинсонова болест), а во третата група ќе учествуваат 30 пациенти со потврдена Паркинсонова болест и лесен когнитивен дефицит ((користејќи невропсихолошки тестови)). Сите овие пациенти ќе бидат дијагностицирани во ЈЗУ Универзитетска Клиника за Неврологија, Скопје. Сите учесници во студијата ќе бидат иследувани радиографски со неуроимидинг МРИ техники, на Институтот за радиологија во Скопје. Податоците од снимките ќе бидат обработувани на Факултетот за информатички науки и компјутерско инженерство, Скопје, користејќи ја Графовата теорија, како пристапот за анализа на функционални мрежи.

Резултати. Од направената анализа во оваа студија, се покажа дека мултиваријантни модели на функционална поврзаност, во состојба на мирување, може да се користат за да се разликуваат пациенти со Паркинсонова болест според нивниот когнитивен статус, и

тоа преку пристап со машинско учење. Во однос на мрежните мерки (како коефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус), функционалната поврзаност покажа сигнификантни разлики помеѓу контролната група и групите со ПБ со и без ЛКД, додека умерена разлика помеѓу пациентите со ПБ-без ЛКД и ПБ-ЛКД. Во однос на специфични региони од интерес, алтерации беа регистрирани во региони кои се одговорни за егзекутивна функција, внимание и визуоспацијални способности. Овие когнитивни домени беа засегнати и при невропсихолошките тестови.

Заклучок. Функционалниот конектом има потенцијал за рано идентифицирање на пациентите со ПБ кои имаат ризик од когнитивен пад, мониторирање на прогресијата на болеста од ПБ-без ЛКД до ПБ-ЛКД, како и развивање на биомаркери за когнитивен пад кај пациенти со ПБ.

Клучни зборови: Паркинсонова болест, Лесен когнитивен дефицит, rs-fMRI, Графова теорија, функционален конектом.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases of the brain. It is defined as a movement disorder, with typical motor symptoms such as bradykinesia, tremor, rigidity, and postural instability. However, in addition to the primary motor symptoms, these patients also face non-motor symptoms, such as cognitive decline and dementia, as well as depression, sleep disturbances, and neuropsychiatric changes (anhedonia, apathy, anxiety, panic attacks). Cognitive decline is a frequent occurrence in PD patients, even in the early stages of the disease. Executive functions, attention, and visuospatial functions are cognitive domains often affected. The concept of mild cognitive impairment is used to identify clinically evident cognitive deficits without functional decline in patients with PD.

Objective: The aim of this study is to explore brain functional connectivity in patients with PD and mild cognitive impairment, using resting-state fMRI (rs-fMRI).

Subjects and Methods: The study will include 90 subjects, divided into three groups: The first control group will consist of 30 healthy subjects. The second group will consist of 30 patients with PD and intact cognitive status, according to the MDS criteria for PD. The third group will consist of 30 patients with confirmed PD and mild cognitive impairment, determined through neuropsychological tests.

All patients will be diagnosed at the University Clinic for Neurology in Skopje. All participants will undergo neuroimaging using rs-fMRI techniques, at the Radiology Institute in Skopje. The data from the scans will be processed at the Faculty of Computer Science and Engineering in Skopje, using graph theory as an approach to analyze functional networks.

Results: In terms of network measures (such as clustering coefficient, network efficiency, and node strength), functional connectivity showed significant differences between the control group and the parkinsonian groups with and without MCI, while there was a moderate difference between patients with PD without MCI and PD- with MCI. These differences suggest that changes at the network level can be used as predictors of cognitive decline. Regarding specific connections, alterations were registered in regions responsible for executive function, attention,

and visuospatial abilities. These cognitive domains were also affected in neuropsychological tests.

Conclusion: The functional connectome has the potential for early identification of patients with PD at risk of cognitive decline, monitoring the progression of the disease from PD without MCI to PD-MCI, as well as developing biomarkers for cognitive decline in patients with PD with mild cognitive impairment. Additionally, it may contribute to the development of biomarkers for cognitive decline in PD patients.

Keywords: Parkinson's disease, mild cognitive impairment, rs-fMRI, Graph theory, functional connectome.

1. Вовед

Невронауката е посебна област од медицината која се занимава со проучување на нервниот систем, и тоа од неговата структура до функција, од неговиот развој до негова дегенерација, кај здрави индивидуи, а и кога е присутно одредено заболување. Го покрива целиот нервен систем, со примарен фокус на големиот мозок.

Неверојатна е сложеноста на нашите мозоци кои дефинираат кои сме и што правиме. Човечкиот мозок има 86 милијарди неврони ($8,6 \times 10^{10}$). Сеуште е енигма како овие неврони се поврзуваат меѓусебно, а и со други делови од нервниот систем и остатокот од телото. Потребни се дополнителни информации со цел да го разбереме функционирањето на мозокот, како при потполно здравје, така и при развој на невролошко заболување.

Комбинирајќи различни пристапи со најразлични новооткриени технологии, секојдневно се прават обиди за допирање до тајните на невронауката.

Молекуларната дијагностика се појавила како моќна техника, која може да биде од помош за рано откривање на различни невролошки нарушувања.

Една од помоќните молекуларни дијагностики е примената на биомаркерите. Биомаркерите се во основа биолошки молекуларни супстанции кои се користат за да се потврди или отфрли појава на одредено заболување. Главниот услов за добар биомаркер е неговата прецизност и веродостојност, да може да направи разлика помеѓу здрави и заболени ткива, а и да може да се користат во диференцирање помеѓу различни болести. Биомаркерите се сметаат за ветувачки во раната дијагноза на заболувањата, како и во поставување на стандарди за развој на нови лекови во третманот на невролошките заболувања.

Изминатите децении се направени огромни напори во откривањето и валидација на биомаркери за невролошките болести.

Едни од најчесто истражуваните биомаркери во последниот период се неуроимицин биомаркерите. Техниките на сликање се неинвазивни техники кои овозможуваат проценка на ткивото што се испитува *in vivo*. Неколку специјализирани неуроимидин техники се развиле во текот на изминатиот век за дијагностицирање на патолошките состојби на

мозокот. Тука спаѓаат Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron Emission Tomography (PET) и Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT).

Магнетната резонанција, како широко достапна и неинвазивна метода, се користи главно за проучување на структурните и функционалните особености на мозокот. Според тоа, разликуваме структурна (МРИ) и функционална магнетна резонанца (фМРИ). Функционалната МРИ (fMRI), има ветувачки пристап во опис на функционалната архитектура на мозокот. Може да се изведува во состојба на мирување (resting state, rs-fMRI) или при активирање на одредени региони, за време на изведување различни задачи (task-specific fMRI).

Со добивање на структурните и функционалните карактеристики на мозокот, се овозможува опис на поврзаноста во мозокот, односно добивање на т.н. мозочна мрежа или конектом. Поимот *конектом*, за прв пат е воведен од Olaf Sporns, заедно со Giulio Tononi и Rolf Kötter, во 2005 год. Може да биде *структурен и функционален конектом*.

Еден од најчесто користените методи за проучување на мозочните конектоми, е *теоријата на графовите*. Со оваа метода се овозможува да се моделира, односно да се опише мозокот преку математички модел, графика, со што се обезбедува едноставна претстава на еден многу сложен мрежен систем.

Студиите за моделирање на мозокот како комплексен систем, неверојатно брзо се зголемија во последната деценија. САД и Европската Унија вложуваат многу средства за проучување на мозокот. “Human Connectome Project” е еден од најмасивните, интердисциплинарен, мултицентричен и повеќегодишен проект на Европската Унија, кој има за цел да ги оптимизира и комбинира најсовршените технологии за скенирање на мозокот, се со цел да го продлабочи нашето разбирање за мозочната поврзаност, а со тоа и да ги постави основите за идните медицински истражувања.

Во овој докторски труд ќе направиме анализа на човековиот мозок кај посебна категорија на субјекти, со помош на пристап преку графова теорија на мрежи.

2. Паркинсонова болест

Паркинсоновата болест (ПБ) се смета за експресија на дифузна невродегенерација, која го афектира периферниот и централниот нервен систем. ПБ претставува прогресивна алфа-синуклеинопатија, која се манифестира карактеристично со апендикуларни (хипокинезија, брадикинезија, ригор и тремор) и аксијални (нарушување на одот, постурална нестабилност) моторни симптоми. Овие моторни симптоми се придружени од немоторни симптоми. Во немоторни симптоми се вклучени автономна дисфункција со кариоваскуларна, гастроинтестинална и урогенитална манифестација, нарушување на циклусот сон-будност, сензорни нарушувања како што се хипоосмија, болка, нарушен вид и когнитивен дефицит.

2.1.Епидемиологијана Паркинсонова болест

Паркинсоновата болест е широко распространето заболување со инциденца на светскониво од околу 10-20 на 100 000 жители, со повисока стапка кај мажите отколку кај жените(3:2); кај белата раса од 13.6/100 000, кај жолтата раса 11.3/100 000, црната раса се со 9.9/100 000, меѓу латино-Американците 16.6/100 000. ПБ се јавува на возраст, најчестонад 40-тата година од животот. Просечната возраст на почеток на болеста е околу 60-тата година и во принцип се смета за болест на постарата популација. Помладите пациенти, поправило, имаат генетски паркинсонизам.(1)

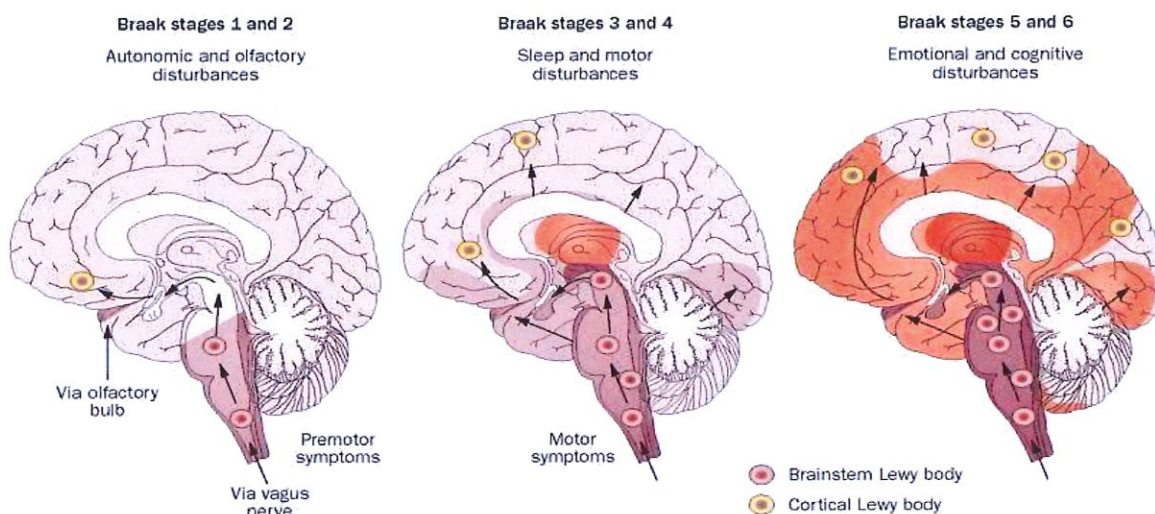
2.2.Етиологија, патоанатомски и патофизиолошки карактеристики

Етиологијата на идиопатскиот паркинсонизам сеуште е непозната. Специфична и патогномонична патоанатомска карактеристика на ПБ е појавата на Левијеви телца и неврити, преку дегенерација на алфа-синуклеинскиот протеин. Создавањето на патолошки агрегати на алфа-синуклеин е последица на двата процеси:клеточно-автономни (со потекло од невроните што изумираат) и не-клеточно-автономни (со потекло надвор од невронот). И во двата процеси доаѓа до митохондријално оштетување и автофагија (преку лизозомални и убиквитарни протеазомни системи), што резултира со акумулација на интраклеточни алфа-синуклеински олигомери и агрегати. Со време, кога товарот на

митохондријалната дисфункција ќе го достигне патолошкиот праг, ќе предизвика неврална дисфункција и ултимативно, клеточна смрт. Не-клеточно-автономните процеси, се одговорни за ширење на синуклеинскиот патолошки процес над различни неврални клетки (допаминаергични, холинергични, серотонергични и норадренергични) и не-неврални клетки (астроцити, микроглија клетки и лимфоцити), од една мозочна регија до друга.(2)

Како и кај другите невродегенеративни заболувања, една можна хипотеза за прогресијата на ПБ е дека таа напредува на начин кој наликува напренос на приони низ мозокот (prion-like mode of transmission). Овој механизам на пренос се карактеризира со ширење на патолошки агрегат на алфа-синуклеин, од еден до друг регион на мозокот, преку меѓусебно поврзани нервни патишта, налик на заразна болест. (3)

Според теоријата и хипотезата на Браак и негови соработници, кај Паркинсоновата болест, алфа-синуклеинопатија со Левиева патологија се развива во предиктивни стадиуми. Почнувајќи од олфакторните булбуси и дорзалното моторно јадро на вагусен нерв (стадиум 1), овој патолошки процес се шири во останатите јадра од мозочно стебло и базални ганглии (стадиум 2-4) и конечно во неокортекс (стадиум 5 и 6). Првите знаци за моторен паркинсонизам може да се очекуваат во стадиум 4 и/или 5, кога загубата на нигралните допаминаергични клетки ќе го надмине клиничкиот праг. Со зафаќање на неокортексот се очекува и појава на когнитивни промени.(4)



Сл.1. Кај ПБ, ширење на патолошкиот процес со Алфасинуклеинопатија и Левиеви телца, кој се одвива во предиктивни стадиуми. Извор: Wolters and Baumann, 2014.

Предложена е и алтернативна хипотеза за ширење на болеста, според која ширењето на болеста најпрво започнува од кортексот и потоа се шири каудално. Се смета дека кај пациентите со нарушување на сонот во REM фаза (REM Sleep behaviour disorder, RSBD), патолошкиот процес го следи моделот на Браак за ширење на болеста (“од долу-нагоре”), додека пак кај пациентите кои се без RSBD, ширењето на болеста оди по алтернативниот модел (од кортекс до мозочно стебло).(5,6)

Во зависност од тоа кои структури на мозокот се зафатени, т.е. која фаза од заболувањето е актуелна, таква ќе биде и клиничката манифестација. Всушност и симптомите кои се јавуваат кај пациентите со Паркинсонова болест, имаат предиктивен модел на јавување.

2.3. Дијагностички критериуми за Паркинсонова болест

Во моментот, не постои специфичен тест за дијагностицирање на ПБ. Дијагнозата ја поставува невролог, врз основа на медицинската историја на пациентот, симптомите и физичкиот преглед.

До сега, дефинитивна дијагноза на Паркинсонова болест може да се постави само постмортем, со патохистолошка анализа на мозокот.

Од дијагностички процедури кои најчесто се употребуваат е СПЕКТ скен (SPECT, Single photon emission computerized tomography), уште наречен и скен на допамински транспортер (ДАТ скен). Иако со оваа метода може да се потврди дијагнозата за ПБ, кога неврологот се сомнева во истата, сепак не кај сите пациенти е неопходна. Може да се употребат лабораториски анализи, скен со магнетна резонанца, ултразвук на мозок или ПЕТ скен, се со цел да се исклучат други заболувања.(7)

Од голема дијагностичка корист е и тестот на “предизвик со Леводопа”, кога пациентот се третира со високи дози на Леводопа-Карбидопа, бидејќи сигнификантно подобрување на клиничката слика од терапијата, ја потврдува дијагнозата на ПБ.(8)

Еден од најновите научни достигнувања во рано утврдување на Паркинсонова болест е и тестот на alfa-synuclein-seed-amplification assay, воведен во 2023 година. Со овој тест може да се утврди присуството на патолошки алфа-синуклеин-агрегати во ликвор, дури и пред

да се јават првите клинички симптоми. Со помош на овој тест, може да се идентификуваат лицата со Паркинсонова болест, со точност од 87.7%. (9)

Во 2014 година, Интернационалното здружение за заболувања на движењето (Movement Disorder Society, MDS) организира работна група со цел обновување/ревидирање на постоечките дијагностички критериуми за Паркинсонова болест, UKPDSBB- критериуми (United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank-критериуми). Финалната верзија на овие нови критериуми беше ратификувана во Сан Диего, Калифорнија, во јуни 2015год.(10)

Според овие критериуми, првично кај пациентот треба да се утврди дали постои паркинсонизам, а потоа да се одреди дали Паркинсоновата болест е причина за тој паркинсонизам. Ова одредување се засновува врз три критериуми:

1. Отсуство на апсолутни ексклузивни критериуми
2. Присуство на најмалку два супортивни критериуми
- 3.Отсуство на “црвени знамиња”

Табела 2.1. Дијагностички критериуми за Паркинсонова болест

Дијагностички критериуми за Паркинсонизам	1.	Брадикинезија (забавеност при иницирање на волевите движења со прогресивна редукција на брзината и амплитудата при репетитивни движења)
	2.	Минимум еден од следните: -Ригор -4-6Hz тремор во мир -Постурална нестабилност (не предизвикана примарно од визуелна, вестибуларна, церебеларна и/или проприоцептивна дисфункција)

Ексклузиони критериуми за ПБ (присуство на било кој од овие особини ја исклучуваат ПБ)	1. Церебеларни абнормалности, како церебеларен од, атаксија на екстремитети или церебеларни окуломоторни абнормалности 2. Вертикална супрануклеарна пареза на поглед кон долу или селективнозабавување на вертикални сакади кон долу 3. Дијагноза на можна бихејвиорална варијанта на фронтотемпоралнадеменција или примарно прогресивна афазија, дефинирана споредконсензус критериуми во првите 5 години од почеток на болеста 4. Паркинсонични особини ограничени само на долни екстремитети повеќеод 3 години 5. Третман со блокатор на допамински рецептори или допамин-деплетирачкиагенс во дози/време-тек конзистентно со медикамент-предизвиканпаркинсонизам 6. Отсуство на евидентен одговор на високи дози леводопа и покрај среднотежок степен на болеста 7. Недвосмислена кортикална сензорна загуба (графестезија, стереогнозијасо интактни примарни сензорни модалитети), јасна идеомоторнаапраксија на екстремитет, или прогресивна афазија 8. Нормален функционален неуроимигинг на пресинаптички допаминергичен систем 9. Документација на алтернативна состојба која е позната по тоа што предизвикува паркинсонизам иверодостојно поврзано со симптомите на пациентот, или искусниот доктор, базирано врз комплетна дијагностичкапроценка, смета дека алтернативен синдром е поверојатен отколку ПБ
--	--

Перспективни позитивни критериуми за поддршка на ПБ (2 или повеќе се потребни за да се утврди Дг на дефинитивна ПБ)	1. Јасен и драматичен одговор на допаминергична терапија. За време на иницијалниот третман, пациентот се враќа на нормален или блиску-нормален степен на функционирање. Во отсуство на јасен иницијален драматичен одговор, може да биде класифициран како: а) значително подобрување со зголемување на дозите или значително влошување со намалување на дозите. Лесни промени не се прифаќаат. Документирај го ова или објективно (>30% според UPDRS III со промена на третманот), или субјективно (јасно документирана историја на значителни промени од пациент или негов неговател) б) недвосмислени и значителни on/off флукуации, кои мора да имаат во некој момент предиктивни wearing off при крај на ефектот од дозата 2. Присуство на Леводопа-индуцирани дискинезии 3. Тремор во мир на екстремитет, документиран при клинички преглед 4. Позитивни резултати од најмалку еден помошен дијагностички тест: а) Присуство на олфакторна загуба (коригирано за возраст и пол) б) Присуство на кардијална симпатетичка денервација на MIBG (131I/123I Metaiodobenzylguanidine) скинтиграфија
---	---

“Црвени знамиња”	1. Брза прогресија на засегањето на одот со потреба од редовна употреба на количкаво период од 5 години од почетокот на болеста 2. Комплетно отсуство на прогресија на моторните симптоми или знаци во периодпоголем од 5 години, освен ако стабилноста на клиничката слика не се должи натретманот 3. Рана булбарна дисфункција:тешка дисфонија или дизартрија или тешка дисфагија(со потреба од потечна храна, назогастрична туба или гастростомија)во првите 5години од болеста 4. Инспираторна дисфункција, дали диурнален или ноктурнален инспираторенстридор или чести инспираторни шумови Тешка автономна засегнатост во првите 5 години од животот. Ова може давклучува: а) ортостатска хипотензија-ортостатско намалување на крвниот притисок во првите 3мин стоење(после лежење) за 30mmHgм систоличен и 15 mmHgдијастоличен, во отсуство на дехидратација, медикаменти, или други болести коиможат да ја објаснат автономната дисфункција б)тешка уринарна ретенција или уринарна инконтиненција во првите 5 години одболеста (исклучувајќи долго-стоечка или мала количина на стрес-инконтиненцијакај жени), која не е едноставна функционална инконтиненција. Кај мажи, уринарнаретенција која не корелира со заболување на простата, и мора да биде асоцирана со 5. еректилна дисфункција 6. Повторувачки паѓања (>1 /годишно)поради засегната рамнотежа во првите 3години од почетокот 7. Непропорционален антероколис (дистоничен)или контрактури на дланката илистопалото во првите 10 години 8. Отсуство на било кој чест немоторен симптом на болеста и покрај траење на болеста од 5 години минимум. Тука се вклучени нарушен сон(инсомнија,екцесивно дневно спиење, симптоми на нарушено РЕМ спиење), автономнадисфункција (констипација, дневна уринарна ургенција, симптоматска ортостаза),хипосмија или психијатриско нарушување (депресија, анксиозност, халуцинации) 9. Знаци од пирамидниот тракт кои не можат да се објаснат со друга состојба,дефинирани како пирамидална слабост или јасна патолошка хиперрефлексија(исклучувајќи јасна асиметрија во МТР и изолиран екстензорен плантерен одговор) - Билатерален симетричен паркинсонизам. Пациентот или неговиот неговател даваатподаток за билатерални симптоми, без преминација на една страна, а истото сезабележува при објективна егзаминација
-------------------------	--

2.4. Третман на Паркинсонова болест

Во однос на терапевтскиот режим, пациентите со ПБ имаат потреба од холистичен, мултидисциплинарен пристап, се со цел подобар квалитет на живот. За моторниот паркиноснизам, фармаколошкиот менаџмент е комплексен. Истиот се состои од допаминомиметици, кои се приспособуваат според потребите на пациентот. Со време, конзервативните орални медикаменти ја губат ефикасноста, па се јавуваат компликации од типот на моторни флукутации и дискинезии. Во поодмината фаза на болеста, соодветна контролата на моторните симптоми се постигнува со континуирана стимулација со допаминергични лекови. Дополнително, покрај фармаколошкиот третман, се користи и третман базиран на парамедицински рехабилитационен програм, составен од физикална терапија, окупациона терапија, терапија на говор (логопедски вежби), кои третмани според научни сознанија ја подобруваат мобилноста, активноста во секојдневното живеење, комуникацијата и севкупниот квалитет на живот.(11)

Во 1987 година, високо-фреквентна длабока мозочна стимулација (ДМС) беше претставена како валидна терапија за ПБ. До сега повеќе од 100.000 пациенти се третирани со ДМС. (12)

Континуирана допаминергична стимулација (КДС) е терапевтски концепт за менаџмент на ПБ. Според овој концепт, континуирана стимулација на стријаталните допаминергични рецептори, спротивно на дисконтинуирана или пулсивна стимулација, ќе го одложи или превенира почетокот на дискинезии, како несакан ефект од долготраен медикаментозен третман на ПБ. За таа цел се користат и ликвидни препарати на Леводопа, како што се дуоденални инфузии, но исто така и инфузии на Апоморфин.(13)

Во тек се истражувања на нови терапевтски пристапи, како клеточно базирани и генетско-базирани терапии, кои ќе ја промовираат експресијата на невротропни фактори како на пр. GDNF (anti-Glial Cell-derived Neurotrophic factor); BDNF (brain-derived Neurotrophic factor) исл., кои ќе ги исполнат барањата за терапевтско модифицирање на ПБ.(14)

2.5. Прогноза

Последните проучувања и терапевтски опции за ПБ го подигнаа квалитетот на живот кај овие пациенти, иако сеуште животниот век е под нормалните очекувања. До сега на располагање е исклучиво симптоматска терапија.

3. Лесен когнитивен дефицит кај пациенти со Паркинсонова болест

Кај ново дијагностицирани пациенти со ПБ, значаен процент од пациентите веќе имаат одреден степен на когнитивен дефицит или искусуваат когнитивен пад во период од неколку години. Лонгитудинални студии покажуваат дека околу 80% од индивидуите со ПБ ќе развијат деменција, додека пак 60% од нив ќе развијат деменција во период од 4 години. (15)

Когнитивниот пад кај пациенти со ПБ е од типот на “ субкортикален“ когнитивен профил. Кај “субкортикалниот“ когнитивен профил на почеток помалку се нагласени јазичните дефицити, додека повеќе е нагласено егzekутивното засагање и другите домени, што е спротивно од когнитивниот пад кај Алцхајмеровата болест. За разлика од деменција со Левијеви телца (ДЛТ), прогресијата до деменција кај пациенти со ПБ се одвива побавно, додека кај ДЛТ прогресијата се одвива побрзо, во рок од 1 година. (16)

Постојат повеќе можни *ризик фактори* за развој на ПБ со деменција, вклучувајќи: напредна возраст, машки пол, зголемена телесна тежина, намалено ниво на едукација, ран дефицит на меморија и засегната егzekутивна функција, подолго времетраење на ПБ, психијатриски коморбидитети (психоза, апатија, депресија), нарушен сон за време на РЕМ фаза од спиењето (REM Sleep behaviour disorder, RBD), и сл. (17)

Познавањето на невролошките промени кои подлежат на когнитивниот пад кај пациентите со ПБ, значително се зголеми во последните години.

Најверојатно се работи за хетероген невропатолошки процес. Додека, дифузни субкортикални и кортикални патолошки промени во склоп на Левијево заболување се главниот патолошки процес, сепак кај дел од пациентите со ПБ се јавуваат невропатолошки промени кои се асоцирани со Алцхајмерова болест (АБ). Како и кај Алцхајмерова болест, Епсилон-4-алелот од Аполипопротеин Е е асоциран со деменција кај ПБ. Исто така, пониска концентрација на бета-амилоид во цереброспинален ликвор е предиктивен показател за когнитивен пад во периодот што следува. Првиот серумски биомаркер кој е идентификуван како предиктивен фактор за појава на деменција кај пациенти со ПБ е епидермален растечки фактор (Epidermal growth factor, EGF). (18, 16, 19)

Различни *неврохемиски промени* се регистрираат кај пациенти со ПБ и деменција. Иако се смета дека е не-допаминергична манифестација кај ПБ, сепак некои студии (20)

покажуваат асоцираност помеѓу стријаталната допаминска функција и егзекутивната функција. Дегенерацијата на холинергичните неврони е присутна во раните фази на ПБ, исто како и загубата на норадренергични клетки во locus ceruleus што се поврзува со деменција кај ПБ. (15)

Во однос на *генетските фактори*, не постои доказ дека деменцијата е почеста кај моногенетската форма на ПБ отколку кај идиопатската ПБ. Постои зголемен ризик за деменција при ПБ во склоп на аполипопротеин Е епсилон-4-генотип и хетерозиготни патогени мутации во генот за глукозидаза бета киселина (хомозиготните мутации се причинители на Гошперова болест).(21)

Во однос на *метаболичките абнормалности*, идентифицирани типично при снимање со користење на 18F-флуородеоксиглукоза-позитрон емисиона томографија (FDG-PET), се забележува дефицитарен метаболизам во инфериорниот париеален и окципитален кортекс кај пациентите со деменција и ПБ, споредено со недементните пациенти со ПБ. Забележана е глобална редукција на церебралниот глукозен метаболизам кај пациенти со деменција и Паркинсонова болест, споредено со Алцхајмерова деменција.(15)

Структурните промени при неуроимицинг тестови кај пациенти со деменција и ПБ се различни. Се смета дека распределбата на мозочната атрофија карактеристична за АБ е асоцирана со генерализирано полош когнитивен перформанс кај не-дементните ПБ пациенти, и овој тип на мозочна атрофија е предиктивен фактор за когнитивен пад кај недементни пациенти. (15, 22)

3.1. Лесен когнитивен дефицит-дефиниција, преваленца, дијагностички критериуми и терапевтски можности

Концептот на *лесен когнитивен дефицит (ЛКД)* е релативно нов и неговата дефиниција сеуште трпи промени. ЛКД се дефинира како постепено опаѓање на когнитивните способности кај субјекти, но истите не интерферираат со функционалната независност кај пациентите. За разлика од деменција, когнитивните дефицити при ЛКД се детектираат при невропсихолошкото тестирање, а при рутински клинички преглед најчесто и не се евидентни. ЛКД се смета за интермедиерна фаза помеѓу нормална когниција и деменција. (23)

Пациентите со ПБ може да имаат ЛКД дури и при поставување на самата дијагноза на ПБ и пред отпочнување на терапија со допаминергични лекови. Епидемиолошки студии покажале преваленца на ЛКД кај ПБ од 25-50% од пациентите, во зависност од популацијата и клиничката слика. Се смета дека достигнува стапка од 20-42% за време на поставување на дијагнозата на ПБ. (24, 25, 26)

ПБ-ЛКД е хетероген ентитет според фенотипот, времето и прогресијата на болеста, со засегање на различни когнитивни домени. Карактеристично, кога е афектиран еден когнитивен домен, тоа е најчесто не-амнестички поттип. Другиот поттип, со доминантно засегање на внимание, меморија, егзекутивна функција, психомоторна брзина и визуоспацијални способности, вклучува дефицит низ повеќе когнитивни домени. (27)

Здружението за заболувања на движењата, MDS, има предложено клинички критериуми за дијагноза на лесен когнитивен дефицит кај пациенти со ПБ. (28)

Според овие дијагностички критериуми, за I-ниво на докази се користи прагматичен пристап кој овозможува дијагноза на ПБ-ЛКД врз основа на скратена когнитивна проценка, или со глобална скала за когниција како што е Монреалското когнитивно оценување (MoCA) или ограничен опсег на невропсихолошки тестови. Во рамките на ова ниво на дефиниција, оштетувањето мора да биде присутно на скала за глобална когнитивна проценка или најмалку со вредност два од ограничената батерија на невропсихолошки тестови.

За II-ниво на докази, се зема во предвид посеопфатна проценка со најмалку два теста (во ист или различен когнитивен домен) за секој од петте когнитивни домени (внимание и работна меморија, егзекутивна функција, јазик, меморија и визуоспацијални способности)и овозможена е попрецизна проценка. За оваа проценка може да се користат низа соодветни стандардни невропсихолошки тестови.

Како дефицит се смета ако вредностите се 1 до 2 стандардни девијации под популационите норми, или доколку вредностите се во нормален опсег но сепак има значителен пад од проценетото преморбидно ниво на поединецот. (28)

Табела 3.1. Дијагностички критериуми за Лесен когнитивен дефицит

Невропсихијатриска болест		Дијагностички критериуми
Лесен когнитивен дефицит	А.	Засегање на скалата за глобални когнитивни способности валидно за употреба кај ПБ или засегање на најмалку два теста, кога се изведува лимитирана батерија на невропсихолошки тестови
	Б.	Невропсихолошко тестирање кое вклучува два теста и во секој од петте когнитивни домени (внимание, работна меморија, егзекутивна ф-ја, говор, меморија и визуоспацијална ф-ја) Засегање на минимум два невропсихолошки тестови, каде или двата тестови се со по еден домен засегнат или на еден тест два различни когнитивни домени Засегање на невропсихолошките тестови може да се демонстрира со изведување на приближно 1-2 стандардни девијации под соодветната норма или значителен пад демонстриран преку серија когнитивни тестови или демонстрација на значителен пад од пресметаните преморбидни нивоа

Како и кај другите невропсихијатриски симптоми кај пациенти со ПБ, постои мал број на докази за мониторинг и *третман* на овие пациенти. Во однос на фармаколошкиот третман на пациентите со ПБ-ЛКД примарно е исклучување на сите анти-холинергични лекови. Се покажува дека со користењето на Ацетил-холинестераза инхибитори (пр.Ривастигмин) , значително се подобруваат когнитивните капацитет (29, 30)

Скорешно испитување на лекот Атомоксетин, селективен инхибитор на норадреналинско повторно одземање, сугерира на подобрување на глобалната когниција кај пациенти со ПБ и депресија, со што уште еднаш се потврдува потенцијалната улога на норадренергичните патишта кај ПБ-ЛКД. (University of Pennsylvania, Philadelphia; Parkinson's Disease Research, 2010)

Во рандомизирана, плацебо-контролирана, 24-неделна студија е утврдено подобрување во доменот на внимание и егзекутивни функции кај пациенти со ПБ-ЛКД кои биле третирани со моноамин-оксидаза-Б инхибитор(пр. Расагилин). (31)

Постојат мал број на докази во однос на нефармаколошки третман т.е дека когнитивен тренинг и медицинската рехабилитација ќе можат да ја подобрат когницијата кај недементни пациенти со ПБ.(32, 33)

3.2 Значањето на рано откривање на когнитивниот дефицит кај пациенти со Паркинсонова болест

Кај пациентите со ПБ, когнитивниот пад е многу важен причинител на лошо функционирање и е асоциран со намален квалитет на животот што придонесува тие да бидат зависни од туѓа помош во секојдневното живеење.

Идентификување на пациентите со ризик од деменција и оние во најраните фази на когнитивното вклучување е важно од три клучни причини:

- 1) Со појавата на нови третмани за модификација на самата Паркинсонова болест, раната интервенција за забавување или спречување на Паркинсоновата деменција станува реална перспектива;

- 2) Порано откривање на когнитивниот пад нуди надеж за прогностички информации. Ова може да му овозможи на засегнато лице подобро да ја планира сопствената иднина и им овозможува на креаторите на политиките и давателите на здравствена заштита, да ги планираат здравствените и социјалните потреби на пациентите;

- 3) Наоѓањето на најраните карактеристики на когнитивниот пад може да обезбеди увид во основните механизми на прогресија на болеста, што на крај ќе доведе до идентификација на нови терапевтски цели.

4. Магнетна резонанција- потенцијална метода за дефинирање на неуроимицинг биомаркери

Паркинсонова болест со лесен когнитивен дефицит (ПБ-ЛКД) претставува хетероген ентитет, кој опфаќа повеќе форми на когнитивно оштетување во однос на бројот и видот на когнитивните домени кои се засегнати. Во моментот не е познато кои типови на ПБ-ЛКД имаат поголем ризик за прогресија до степен на деменција. Како резултат на тоа, се повеќе се истражуваат биомаркери кои ќе можат да го предвидат исходот од самата болест или пак, ќе се корисни за лонгитудинално следење на основната болест, проценувајќи ги патоанатомските промени на објективен начин. Оттука, постои зголемен интерес за откривање на биомаркери кои би можеле да помогнат во идентификација на пациентите со ПБ-ЛКД.

Магнетната резонанција (МРИ) како широко достапна неуроимицинг метода, отвори нов прозорец кон невронауката, овозможувајќи неинвазивно проучување и на структурата и на функцијата на мозокот. Постојат повеќе МРИ модалитети кои овозможуваат испитување на различни својства на мозокот. Такви се: структурната, дифузионата и функционалната МРИ.

Структурната МРИ е специјализирана МРИ техника за визуелизација и анализа на анатомските својства на мозокот. Со структурна МРИ може да се квантифицираат геометриските својства, како што се големината и волуменот на дадената структура, како и да се анализира структурната поврзаност во мозокот.

Дифузиона МРИ (DWI или DW-MRI) е посебен тип на МРИ техника, која користејќи ја дифузијата на молекули на вода во мозочното ткиво, а со употреба на специфични МРИ секвенци и софтвер, создава МР слики со висок контраст. Оваа техника овозможува да се откријат структурни детали за *микроскопската организација на ткивото*.

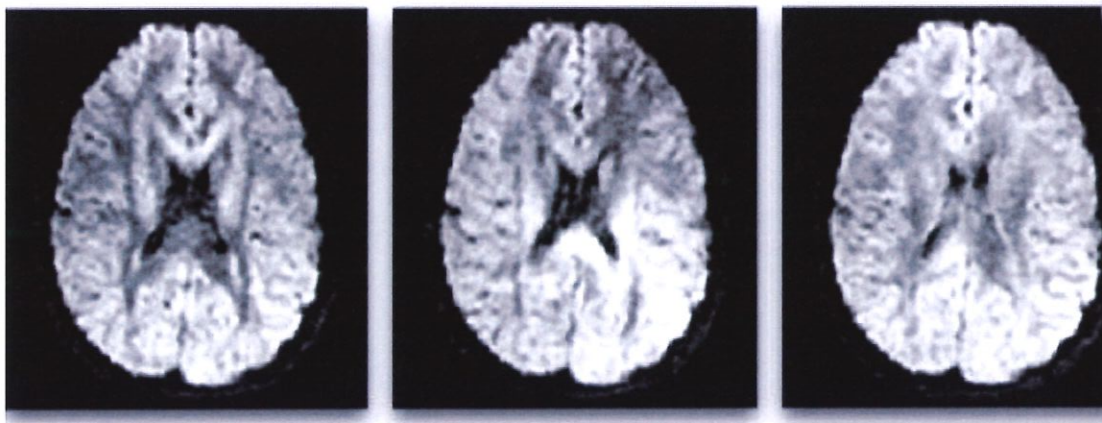
Спротивно на тоа, со **функционалната МРИ** се овозможува идентификација на областите на мозокот кои се поврзани со извршување на одредена когнитивна или бихејвиорална задача, а со тоа може да се изведат заклучоци во врска со функционалната и ефективната поврзаност во мозокот.

4.1 Дифузиона магнетна резонанција

Дифузија претставува природен процес на мешање/движење на честички и молекули во дадена средина, и истиот зависи од повеќе фактори. Физичкиот закон кој дава објаснување на овој процес се нарекува Фиков закон. Истиот ја одредува релацијата помеѓу концентрацијата на честичките и дифузивниот флукс. Според овој закон, честичките се движат од области со повисока концентрација кон области со пониска концентрација.

Во средина без препреки, како на пример во чаша со вода, молекулите на водата, заради термално движење, се дисперзираат на униформен начин и во сите насоки подеднакво. Тоа се нарекува **изотропна дифузија**. Во средини со препреки, пр. ткива со влакнеста структура (аксоните во белата маса), молекулите на вода несе дисперзираат во сите правци подеднакво, па затоа викаме дека дифузијата е **анизотропна**.

Конвенционалната **тежинска дифузиона МРИ секвенца (Diffusion Weighted Imaging, DWI)**, врз основа на дифузијата на водените молекули, дава слики со поголем контраст.



Сл. 4.1. Дифузиони тежински слики (Извор: L.O'Donnel, An introduction to diffusion tensor image analysis, 2011, p.187.)

Во 1994 год., Peter Basser (34) оригинално ја предложи употребата на дифузиониот тензор при снимање со Магнетна Резонанца. Објасниле нов МРИ модалитет, т.н. **Дифузионен Тензор Имиџинг (ДТИ)**. Истиот ги користи податоците веќе добиени со DWI секвенцата, се со цел пресметување на **дифузионен тензор**. Дифузионен тензор се пресметува во еден

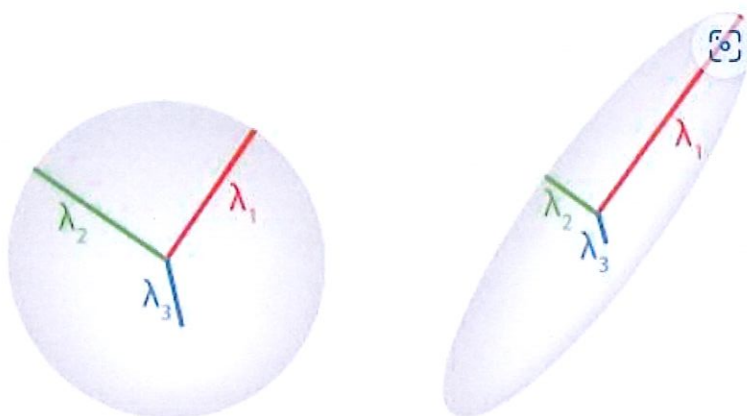
воксел за неколку милисекунди. Претставува идиректна мерка за степенот на анизотропија и структурна ориентација на водените молекули.

Во белата маса на мозокот, молекулите на водата имаат тенденција по принципот на дифузија да се движат слободно вдоль насоката на аксоналните нервни влакна, повеќе, отколку попречно на нив. Фактот дека дифузијата на водените молекули е осетлива на основната ткивна микроструктура, обезбедува уникатен метод за проценка на ориентацијата и интегритетот на овие невронски влакна, што може да биде користено за проценка на голем број невролошки нарушувања.(35)

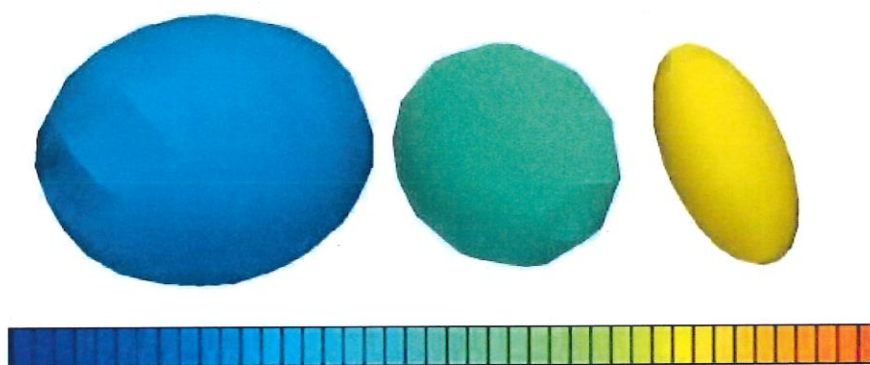
Со воведувањето на моделот на дифузионен тензор, се овозможи, за прв пат, опис на обликот на дифузија на водата и нејзината непроменлива ротација.(Сл.4.1.,4.2.) Со тоа се овозможи апликација на ДТИ методот во анализа на комплексната анатомија на трактусите во белата маса на мозокот.

4.1.1. Дифузионен тензор

Дифузионен тензор математички претставува 3×3 симетрична, позитивно-дефинирана матрица. Овие својства на матрицата значат дека има 3 ортогонални (взаемно перпендикуларни) сопствени вектори и три позитивни сопствени вредности. Главниот сопствен вектор (λ_1) на дифузиониот тензор ја покажува насоката на најбрза дифузија (главната дифузиона насока). Во анизотропно фиброзно ткиво, главниот сопствен вектор ја дефинира насоката на фиброзните влакна на ткивото, а со тоа и трите ортогонални сопствени вектори може да се сметаат за локален координатен систем на тие влакна. Трите позитивни сопствени вредности на тензорот ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), ја даваат вредноста на дифузија во секоја насока на сопствените вектори на тензорот. Заедно, сопствените вектори и сопствените вредности дефинираат елипсовид која ја претставува Гаусова дифузиона веројатност. (сл.4.1.,4.2.).



Сл.4.1. Гаусов модел на дифузионен тензор, изотропен и анизотропен



Сл.4.2 Ниска анизотропија

Висока анизотропија

(Извор: L.O'Donnel, An introduction to diffusion tensor image analysis, 2011, p.186.)

4.1.2. Добивање на дифузионен тензор

За да се добие дифузија со помош на МРИ, градиентите на магнетното поле креираат слика која се сензитизира од дифузијата во одредена насока. Со повторување на овој процес во повеќе насоки, може да се пресмета тридимензионалниот дифузионен модел (тензор). Поедноставено, дифузионата слика се добива со користење на екстра градиенти, чијшто ефект е да ги “исклучи” стационарните водени молекули и да предизвика рандом пренос на фаза, на молекулите што дифузираат. Заради нивната рандом фаза, тие не се видливи. Овие невидливи сигнали креираат потемни воксели. Ова значи дека, трактовите од белата маса на мозокот, кои се паралелни на насоката на

дифузиониот градиент, ќе се појават како темни делови на сликите добиени со дифузионен имиџинг, направени во таа насока.

Следно, ослабениот сигнал се споредува со оригиналниот сигнал за пресметување на дифузиониот тензор, преку решавање на Stejskal-Tanner равенката(36).

Со цел да се пресметаат 6 независни бројки за матрицата на дифузиониот тензор (3x3), потребни се минимум 7 слики и тоа, 6 дифузионо-тежински слики, добиени со дифузионен имиџинг од 6 насоки на градиентот, плус една нетежинска дифузиона слика, B0, како основна слика за споредување. Денес, во клиничка пракса се користи значително поголем број на слики.

Коефициент на дифузија е коефициент на пропорционалност D во Фиковиот закон, со кој масата на субстанција dM дифузна во времето на dt низ површината dF нормална на дифузионата насока, е пропорционална на концентрационен градиент c на оваа субстанца: $dM = -D c dF dt$. Оттука, физички, коефициентот на дифузија подразбира дека масата на субстанцијата ќе дифузира низ единица површина во единица време при концентрационен градиент на единство. Димензијата на D во SI е :

$$\underline{D} = \begin{bmatrix} \text{img1} & \text{img2} & \text{img3} \\ \text{img4} & \text{img5} & \text{img6} \\ \text{img7} & & \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \rightarrow \text{3D tensor visualization}$$

Слика 4.3. Пример за добивање на тензор од слика на дифузија

(Извор: L.O'Donnel, An introduction to diffusion tensor image analysis, 2011, p.186.)

4.1.3. Визуелизација на дифузионен тензор

ДТИ (Дифузионен Тензор Имиџинг) може да се прикаже на неколку начини. Еден начин е со кондензирање на информациите добиени за еден тензор во еден број(скалар) или во 4 бои (да се даде R-црвена,G- зелена,B-сина боја, како и вредност за сјајност). Исто така може да се визуелизира со помош на глифи, кои се мали, тридимензионални (3Д) репрезенти на тензор. И конечно, ДТИ може да се визуелизира со пресметување на курсот на трактовите во белата маса на мозок, односно преку процес наречен трактографија.

Откако со ДТИ ќе се измери дифузијата на водата, постојат неколку начини на кои може да се квантифицираат микроструктурните својства на мозокот. Најчесто користени анизотропни мерки за претставување на ДТИ, се:

А) Скаларни ДТИ мапи:

- ФА (Фракциона анизотропија, англ. Fraction Anisotropy, FA) ја рефлектира насоченоста на дифузијата на молекулите на вода. ФА има вредности помеѓу 0(изотропа дифузија) и 1(анизотропна дифузија). ФА вредноста за ликвор е 0.
- МД (Mean Diffusivity, MD) ја рефлектира просечната дифузивност на молекулите на вода.
- АД –Аксијална Дифузија, ја претставува стапката на дифузија вдоль главната оска на дифузија т.е. вдоль аксоналните влакна
- РД- Радијална дифузија, стапка на дифузија во насока ортогонална на насоката на аксоналните влакна (37)

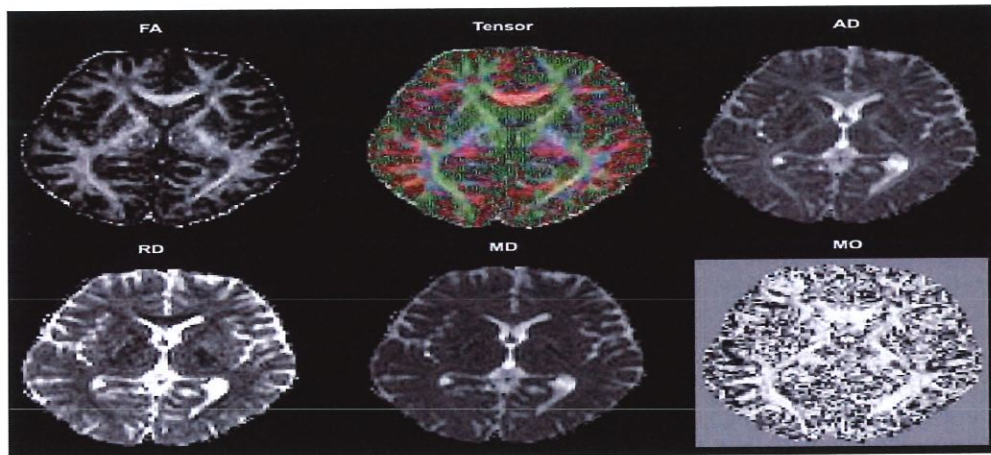
Фракциона анизотропија (ФА), е најшироко користен скалар во ДТИ. ФА ја претставува количината на дифузна асиметрија во еден воксел. Крајните вредности на ФА се 0 и 1, и кореспондираат со, бесконечна изотропија (сферична конфигурација) и бесконечна анизотропија (максимално издолжена елипсовидна конфигурација), соодветно.

Како што беше веќе кажано, елипсовидот е одреден од три оски, долга оска (λ_1) и две мали оски (λ_2 и λ_3), што ја претставува ширината и длабочината на тензорот, соодветно. Сите три вектори се перпендикуларни еден на друг и се вкрстуваат во центаралната точка на елипсоидот. Измерените должини на трите оски се сопствени вредности. Дифузијата вдоль главната оска на невронскиот тракт, кој е најдолг (λ_1), се нарекува аксијална

дифузивност (АД). Дифузивноста на просечната вредност од двете мали оски (λ_2 и λ_3) се нарекува радијална дифузивност (РД) или перпендикуларна дифузивност. Средната вредност од трите ортогоналните дифузии (λ_1 , λ_2 и λ_3) е позната како средна дифузивност (Mean diffusivity, МД), додека сумираната вкупна дифузивност од сите три сопствени вредности се нарекува трасе. МО (модус) е индекс на тензор кој претставува мерка на веројатност во трактографија на вкрстувачки фибери односно влакна. (37)

ФА е маркер високо сензитивен за микроструктурниот интегритет на аксонот на нервните влакна. Намалувањето на ФА во белата маса може да биде предизвикано од намалување на лонгитудиналниот дифузионен коефициент, што би укажувало на некаков прекин на аксонот. Исто така, намалувањето на ФА може да биде резултат на зголемување на трансверзалниот дифузионен коефициент што би укажувало на зголемување на миелинската обвивка. Иако АД се зголемува со матурирањето на мозокот после раѓање, поврзан е со аксоналното оштетување и оттука се намалува при аксонално оштетување. РД е маркер за миелин, кој ја зголемува својата вредност при оштетување на миелинот. Исто така неговата вредност може да зависи од дијаметарот и дензитетот на аксоните. МД е мерка за интегритетот на клетката, поврзан со дензитетот на мембраната, клеточен едем и некроза, проценувајќи го просечното молекуларно движење.

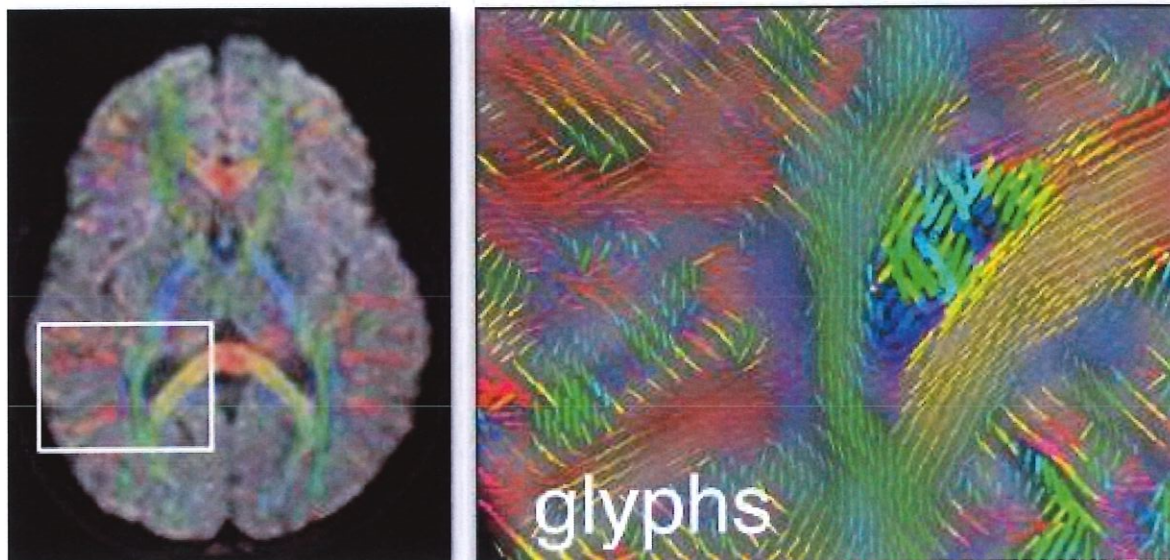
Иако ФА е високо сензитивна за детекција на микроструктурни промени, не е високо специфична за типот на промените. ФА теоретски се намалува во асоцијација со АД, а со зголемување на РД, или во комбинација со двете. Оттука се препорачува користење на мултипли скаларни мерки на ДТИ за подобро карактеризирање на микроструктурата во белата маса. (38)



Сл.4.4. Слика од ДТИ скаларни мерки Извор: L.O'Donnel, An introduction to diffusion tensor image analysis, 2011, p.187.)

Б) Други начини за претставување на дифузионите тензори е мапирање со помош на **бои**. Шемата за боја најчесто се користи за репрезентација на ориентацијата на главната насока на тензорот, и тоа: сина боја за краниокаудална насока, црвена боја за трансверзална насока, зелена боја за антеропостериорна насока. За да се подобри визуелизацијата на белата маса, сјајноста на бојата е контролирана од степенот на анизотропија на тензорот (ФА).

В) Дифузиониот тензор може да се претстави и со помош на **глифи**. Мали тридимензионални објекти наречени глифи може да се користат во прикажување на податоците од секој тензор-систем. Пример на глифи се “стапчиња”, кои ја претставуваат ориентацијата на главниот сопствен вектор. Истите може да се елипсоиди или квадратести тензор глифи.(Сл.4)



Сл.4.5. Визуелизација на ДТИ со бои и глифи. Извор: L.O'Donnel, An introduction to diffusion tensor image analysis, 2011, p.189.)

4.1.4. Трактографија

Со ДТИ се овозможува проценка на ориентацијата на трактовите во бела материја на мозокот, засновано врз насоката на дифузија на молекулите на вода. Доколку виртуелните линии се реконструираат и визуелизираат како 3Д објекти, имитирајќи вистински бели нервни влакна кои се врски меѓу одредени мозочни регии, се добива dMRI трактографија. Поточно dMRI трактографија претставува имиџинг постпроцесиращка техника за добивање на слики кои ги прикажуваат нервните трактови во белата маса, тродимензионално.(39)

Истражувањата во текот на последните 25 години значително ја подобриле анатомската точност на тактографијата, со напредок во стекнувањето на dMRI, развојот на посигурни техники за моделирање на белата маса и реконструкција на трактографијата.

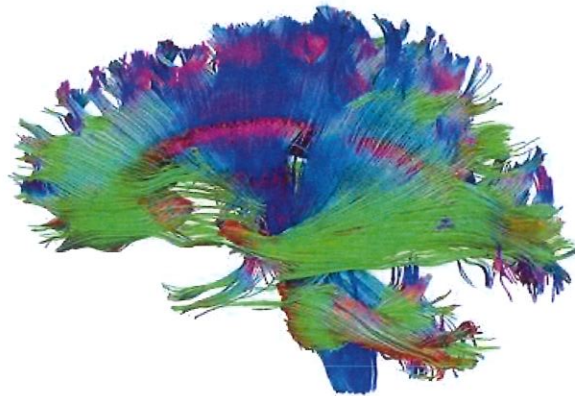
Постојат неколку начини за класификација на dMRI трактографијата.

Според една класификација, постојат две главни класи на dMRI трактографија, и тоа: целосна и таргетирана трактографија. Првата се нарекува *целосна мозочна трактографија*, бидејќи има за цел да генерира сеопфатни трактови во белата маса на човечкиот мозок. Оваа е погодна за истражувања на мозочни структурни конектоми. Другиот тип на трактографија, кој е релевантен во клиничка практика особено во неврохирургијата, се нарекува *таргетирана (рационализирана) трактографија*. Таргетираната трактографија најчесто се користи во предхируршко планирање и интраоперативно насочување на сликата (невронавигација), со мапирање на важните нервни трактови во оперативниот план.(39)

Друга поделба на трактографија е: детерминистичка и пробабилистичката трактографија. Детерминистичката трактографија го следи линискиот пристап. Започнува од некоја почетна точка (seed), што типично е некоја област во сивата материја, и итеративно ја следи примарната насока на дифузија на молекулите на вода во секој соседен воксел. Овој процес продолжува додека не се достигне критериум за завршување, резултирајќи со една линија која ја претставува потенцијалната нервна патека. Детерминистичката трактографија е одлична за идентификување на добро дефинирани и кохерентни патишта на белата маса, поради нејзиниот акцент на примарна насока на дифузија.

Пробабилистичката трактографија, пак, ја зема во предвид наследената неизвесност во ДТИ податоците. Користи статистички рамки, симулирајќи милиони потенцијални патишта од една почетна точка (seed). Секоја симулиран патека го зема во превид целиот опсег на можности за дифузија засновани на ДТИ мерења, имајќи ги во превид нервните влакна што се разгрануваат или вкрстуваат. Резултантната мапа ја претставува веројатноста за постоење поврзаност меѓу две мозочни региони. Пробабилистичката трактографија нуди поцелосен преглед на потенцијалната невролошка поврзаност, особено во региони со комплексни ориентации на влакната.(40).

За проценка на трактографијата, предложени се различни методи, а резултатите ќе варираат во зависност од избраната метода.



Сл.4.6. Целосна мозочна трактографија (O'Donnell LJ, Westin CF. Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas. IEEE Trans Med Imaging 2007;26:152-1575)

Ограничувања на фибер трактографијата

Образложението на трактографските алгоритми лежи во претпоставката дека во секој воксел, насоката на главниот сопствен вектор се совпаѓа со просечната насока на еден сноп на влакна. Според тоа, пристапот води до правилен резултат само ако областа на интерес е хомогена и варијациите на насоката на нервните влакна се од редот на големината на вокселите. Оттука следи дека, онаму каде што коегзистираат повеќе снопови влакна (се вкрстуваат, се приближуваат, конвергираат или се разминуваат), алгоритмот несоодветно ги прикажува трактовите. Овие граници, во клиничка пракса, би можеле да доведат до следење на патеки кои не постојат (лажно позитивни) или до несоодветно следење на патеките што постојат (лажно негативни).(37).

Оттука, интерпретацијата на трактографските реконструкции бара солидно искуство и знаење. (41)

4.1.5. Апликабилност на ДТИ кај Паркинсонова болест со и без лесен когнитивен дефицит

ДТИ како сензитивна метода за микроструктурни својства, е често употребувана кај пациенти со ПБ за анализа на поврзаноста во мозокот. Целта повеќе е, да се разберат патофизиолошките механизми на различни клинички манифестации кај ПБ, вклучувајќи моторни симптоми, когнитивна дисфункција и различни бихејвиорални симптоми, отколку за дијагностицирање на ПБ или евалуација на тежината на клиничката слика.

Што покажале досегашните студии направени кај пациенти со ПБ?

Во студија направена од Ченг и сор. (42), беше покажано дека симптомите поврзани со дисфункција на егzekутивните способности, капацитет за внимание и говорни способности одговараат на абнормална дифузивност во поголем дел од белата маса. Дури некои симптоми се поврзувани за единствен модел на дифузивност. Како на пример, краткорочна меморија беше во инверзна корелација со МД во форникс, додека долгорочна меморија во инверзна корелација со МД во десна предна корона радијата.

Во студијата објавена од Ли и сор., во 2022 година,(43) се покажало да пациентите со ПБ кои имаат почетни когнитивни промени во склоп на лесен когнитивен дефицит, анализите добиени со ДТИ на бела маса го потенцираат раното оштетување на истата. Во оваа студија, оштетените мозочни регии се во корелација со пониски МОСА скорови за одредени когнитивни домени и во позитивна корелација со тежината на ПБ.

Во студијата објавена од Хуанг и сор., во 2024 год.,(44) се потврди употребата на ДТИ и базичната структурна поврзаност, како методи употребливи во прогноза на конверзија на нормален когнитивен статус во ЛКД, кај пациенти со де-ново дијагностицирана ПБ.

Некои студии исто така покажале дека возможно е да се користи ДТИ како дијагностичка алатка за диференцирање на пациентите со ПБ или Паркинсоничен синдром од здрави индивидуи, преку анализа на промените во конекцијата на трактовите од белата маса.(45).

Според студијата на Офори и сор..(46), ДТИ е корисна алатка за евалуација на тежината на клиничката слика базирано врз корелација помеѓу ФА во substantia nigra (SN) и клинички

моторните симптоми. Скорашна мета-анализа на податоци од 958 пациенти и 764 субјекти земени како контролна група во 43 студии, сугерираат дека ДТИ обезбедува ветувачки биомаркери за клинички манифестации на ПБ. Дополнително, поданализа, користејќи податоци од девет студии, покажаа дека ФА е со пониска дифузивност во SN кај пациентите со ПБ споредено со контролна група, со значајна разлика. (47)

ДТИ мерките на SN кај пациенти со ПБ најчесто се споредувани со здрави субјекти, со користење на методата на РОИ (ROI, Region of interest).

Иако ФА е најчесто пријавена мерка за покажување на разликите во SN помеѓу пациенти со ПБ и здрави индивидуи, разликите во другите дифузионни мерки, исто така, пројавија различни резултати за трактовите од белата маса. (47) Претходните метааналитички пристапи покажаа намалување на ФА и не-изменета МД на SN кај ПБ. (47)

Бидејќи ПБ влијае и на регионите надвор од SN, се пристапи и кон споредување на дифузноста на целиот мозок помеѓу пациенти со ПБ и здрави индивидуи, (48). Во студија, со користење на просторна статистика базирана на трактот (TBSS) се покажало поголема ФА и намалени МД и РД во проекционите и асоцијативните трактови на corpus callosum во рана фаза од ПБ. (49). Овие наоди иако се контрадикторни, сепак, на неодамнешна мета-аналитична студија (50), кај пациенти со ПБ се регистрирани намалена ФА и зголемена МД во рамките на Subst. nigra, corpus callosum, gyrus cingulus et cortex temporalis, заедно со инверзна промена во кортикоспиналниот тракт (CST) на ПБ. Причината за таквите различни наоди не се јасни.

Очекувањата се да биде значително корисна метода, која во иднина ќе го олесни планирањето на третман на одредени заболувања со детекција на преклинички маркери и микроструктурни абнормалности, како и антиципирање на структурно-функционалните корелати, кои ќе може да се добиваат при рутинско клиничко снимање. (51)

4.2. Функционална МРИ

4.2.1. БОЛД сигнал

Функционална Магнетна Резонанција (fMRI), претставува неинвазивна неуроимиџинг техника која ја мери и мапира активноста на мозокот преку откривање на промени во протокот на крв и степенот на оксигенација на мозокот (хемодинамски одговор). Техниката се заснова на принципот да, кога дел од мозокот станува активен, има потреба од повеќе енергија и кислород, што доведува до зголемување на протокот на крв во таа област. fMRI е сензитивен на промените на крвта (хемодинамски промени), кои се јавуваат како резултат на промените во невроналната активност. Всушност МРИ е сензитивен на хемоглобинот, поточно на диамагнетскиот ефект на оксихемоглобинот и парамагнетскиот ефект на деоксихемоглобинот, кои се во различна интеракција со магнетното поле. Односот помеѓу невроналната активност и промените во МРИ сигналот, се нарекува ефект зависен од степенот на оксигенација на крвта, БОЛД сигнал (Blood oxygenation level dependent effect, BOLD). (52).

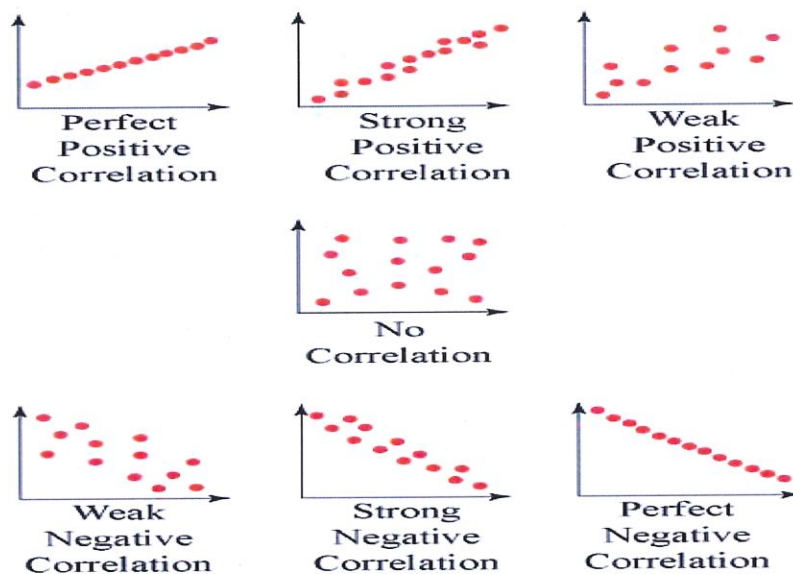
Овој не е единствениот начин за мерење на функционалната активност во мозокот (друг често користен начин е ASL-arterial spin labelling), но БОЛД фМРИ е до сега најчесто користен пристап, најмногу заради подобар квалитет на добиениот сигнал. Треба да се знае дека и двата начина се индиректни показатели на невроналната активност, добиени преку промените во крвта.

Земено генерално, постојат два преклопувачки концепти во полето на неуроимиџинг анализа, кои не информираат за тоа како мозокот функционира. Првиот од овие концепти е **локализација**, кој цели да ги локализира и да додели функции на специфични региони од мозокот. За таа цел многу истражувачи користат внимателно дизајнирани бихевиорални задачи што учесниците ги извршуваат во MRI скенерот, за да ги локализираат функционално специјализираните региони на мозокот, кои се активираат како одговор на специфичен аспект од однесувањето. Задачите обично вклучуваат повеќе различни услови, а активацијата предизвикана од задачата се мери и локализира преку споредба на БОЛД сигналот меѓу различни услови.

Поконкретно, мозочната функција е просторно сегрегирана, т.е. специфични функции се локализирани во различни делови во мозокот. Ова овозможува идентификација на функционалната специјализација со fMRI и нејзино мапирање на висока просторна резолуција. (53)

Вториот општ концепт е истражување на **поврзаноста**, или начинот на кој региони од мозокот комуницираат меѓусебно и врз кој информациите се пренесуваат од една област на мозокот до друга. При истражување на поврзаноста, ја мериме сличноста на BOLD сигналите од различни региони на мозокот, бидејќи ако сигналите се слични, најверојатно значи дека регионите пренесуваат информации од еден регион до друг, односно се функционално поврзани.

Функционалната поврзаност обично се дефинира како: „набљудувана временска корелација (или други статистички зависимости) помеѓу две електрофизиолошки или неврофизиолошки мерења од различни делови на мозокот.“ Поточно, за анализа на сличноста помеѓу два различни сигнали, се гледа нивната временска корелација, со употреба на Пирсоновиот коефициент на корелација. Корелацијата може да има опсег од -1 (идеално негативна корелација) до +1 (идеално позитивна корелација), додека 0 индицира немање на поврзаност помеѓу двата сигнали.

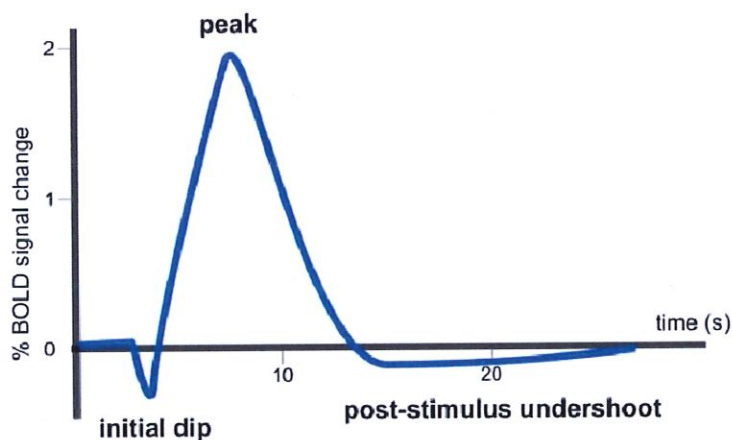


Сл.4.1. Пирсонов коефициент.

За да ја проучуваме поврзаноста, често ги разгледуваме спонтаните флукутации на сигналот, кога не постојат специфични когнитивни барања за учесникот (т.н. во состојба на мир). Сликите во состојба на мир (resting state fMRI) се појавиле како погоден начин за проучување на поврзаноста на мозокот. „Состојба на мир“ се дефинира како состојба во која субектот што се снима е буден, но не извршува никаква специфична задача.

Во однос на особините на fMRI, истата обезбедува релативно висока просторна резолуција (од редот на милиметри) и може да ја мери мозочната активност со текот на времето, иако нејзината временска резолуција не е толку висока (како методата ЕЕГ, електроенцефалографија). Временското доцнење помеѓу невронската активност и хемодинамскиот одговор е типично неколку секунди (5-6 sec).

BOLD Hemodynamic Response Function



Сл. 4.2. Време на појава на хемодинамски одговор. Извор: J.B., Introduction to rs-fMRI Functional connectivity, 2017, p.2.

Освен проучување на мозочната активност во состојба на мир (rs-fMRI), истата може да се проучува и при изведување на одредена когнитивна задача (task-based fMRI).

Бисвал и колегите, во 1995 год. за прв пат направиле споредба помеѓу функционалната мапа добиена од task-specific fMRI и функционалната мапа добиена во состојба на мирување, со цел пресметка на корелацијата на секој воксел во мозокот со т.н.

“активирани” воксели. Овој труд е цитиран како прва студија која ги покажува внатрешните флукутации на мозокот, мерени во состојба на мир, кои на некој начин ја отсликуваат функционалната организација на мозокот. (54)

4.2.2. fMRI заснована на задачи (task-based-fMRI, tb-fMRI)

Во fMRI базирана на задачи, учесниците извршуваат одредена задача или активност додека се внатре во скенерот за МРИ. Целта е да се испита како различни региони на мозокот се активираат за време на задачата.

Тб- fMRI најчесто се користи во истражувањето и проучување на когнитивните процеси како што се меморијата, вниманието, јазикот, моторните функции, донесувањето одлуки и сензорната обработка. Тоа помага да се идентификува кои региони во мозокот се вклучени во одредени задачи (на пр., гледање лица, решавање математички проблеми, движење на ракаи сл.).(55)

4.2.3. fMRI во состојба на мирување (resting-state-fMRI, rs-fMRI)

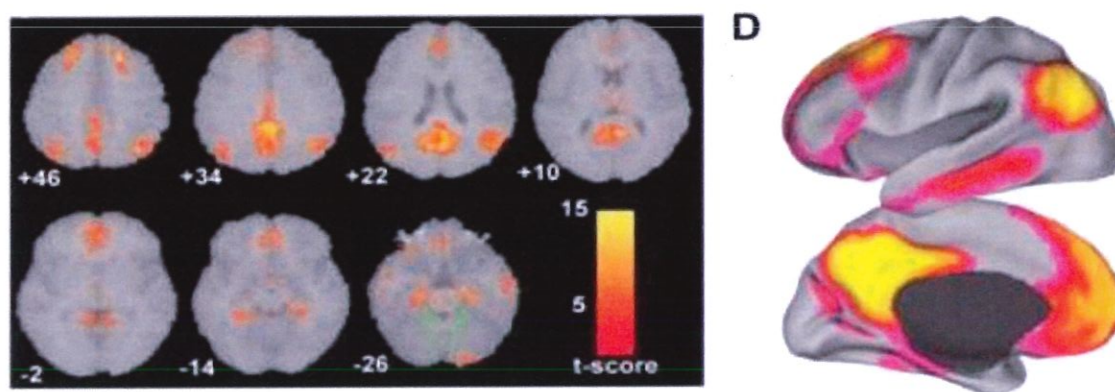
fMRI во состојба на мирување ја мери мозочната активност кога учесникот е во мирување, вообичаено лежи мирен со затворени очи или фиксирани на неутрална точка, без да извршува некоја експлицитна задача. Тоа се спонтани флукутации на БОЛД сигналот, со ниска фреквенција ($f < 0,01\text{Hz}$), во регии просторно оддалечени една од друга.

Дури и кога не е активно вклучен во некоја задача, мозокот покажува спонтани флукутации во активноста кои се синхронизирани низ различни региони. Се верува дека овие флукутации ги рефлектираат внатрешните мрежи за поврзување на мозокот, кои се важни за различни мозочни функции како што се меморијата, емоциите и саморефлексијата.

Различни мрежи во состојба на мир се идентификувани и „именувани“, најчесто врз основа на просторната сличност помеѓу мрежите во состојба на мир и образците на активација видени во студиите направени со tb-fMRI.

Најчесто користена мрежа за анализа со rs-fMRI е мрежата на стандардниот режим (Default Mode Network, DMN). Уште е позната како “внатрешна” мрежа, која е ориентирана кон внатрешните когнитивни процеси, како на пример, фантазирање,

интроспекција, емоционално процесирање, реминисценција, планирање, и слично. DMN вклучува региони во мозокот кои покажуваат намалувања на активноста, кога мозокот извршува било каква когнитивна задача, во споредба со состојбата на мир, кога и покажува зголемена активност. Клучни региони кои спаѓаат во DMN се: медијален префронтален кортекс, постериорен цингуларен кортекс, precuneus, инфериорен париетален кортекс и енторинален (темпорален) кортекс.



Сл.4.3. Default Mode Network, rs-fMRI. Извор: J.B., Introduction to rs-fMRI Functional connectivity, 2017, p.5.

Задна мрежата за внимание (Dorsal Attention Network, DAN), е друга често опишана мрежа составена од региони кои често се активираат за време на различни типови на целно-насочено однесување. Региони кои се вклучени во DAN се долниот париетален кортекс, фронталните очни полиња, суплементарна моторна ареа, инсула и дорзолатерален префронтален кортекс.

Други често опишувани мрежи вклучуваат повеќе различни визуелни мрежи (вклучувајќи дорзални и вентрални визуелни мрежи), аудиторни мрежи и сензомоторни мрежи. Покрај DMN и DAN, дополнителни когнитивни мрежи вклучуваат мрежи за егzekутивнаа контрола и фронтопариетални мрежи.

Постојат многу предности во користењето на rs-fMRI, при анализа на мозочната поврзаност. Прво, заради едноставноста во добивање на сигнал, нема потреба од дополнителна опрема настрана од МРИ скенерот, бидејќи не се бара од субјектот да прима информации за време на снимањето ниту да се снимаат одредени бихејвиорални одговори.

Понатаму, поради тоа што не е потребно изведување на одредена задача, rs-fMRI може да биде пофлексибилен и полесен за пациентите кои може да имаат потешкотии да ги завршат когнитивните задачи (пр. педијатриска популација, пациенти со засегната свест, пациенти со намалена интелектуална способност и сл.)

И трето, ја доловува природна состојба на мозокот, односно спонтаната активност на мозокот, која е важна за разбирање на внатрешната функционална организација на мозокот. Се покажало дека функционалните мозочни мрежи во состојба на мирување се значително конзистентни, без разлика на индивидуалната когнитивна состојба на субјектот во состојба на мирување.

Кои се предизвиците при rs-fMRI?

Движечките артефакти, односно артефакти предизвикани од движењето на субјектот, може да ги искриви податоците, што е вообичаен предизвик во анализата на снимките добиени со rs-fMRI.

Сложеноста на толкувањето, односно интерпретацијата на функционалното поврзување не е секогаш едноставно, бидејќи регионите можат да се поврзат на сложени, нелинеарни начини.

Техники за анализа на функционалната поврзаност, кои најчесто се користат се:

1. **Анализа на корелација:** Една од најосновните техники, каде што временскиот BOLD сигнал на еден регион се споредува со оној на друг регион за да се најдат региони кои ко-активираат.
2. **Независна анализа на компонентите (Independent Component Analysis, ICA):** Метод кој се користи за идентификување на различни просторно независни мозочни мрежи.
3. **Анализа заснована на семиња (Seed based analysis):** Вклучува избирање на интересен регион „семе“ и потоа анализа на временските корелации помеѓу тој регион и остатокот од мозокот. (56)

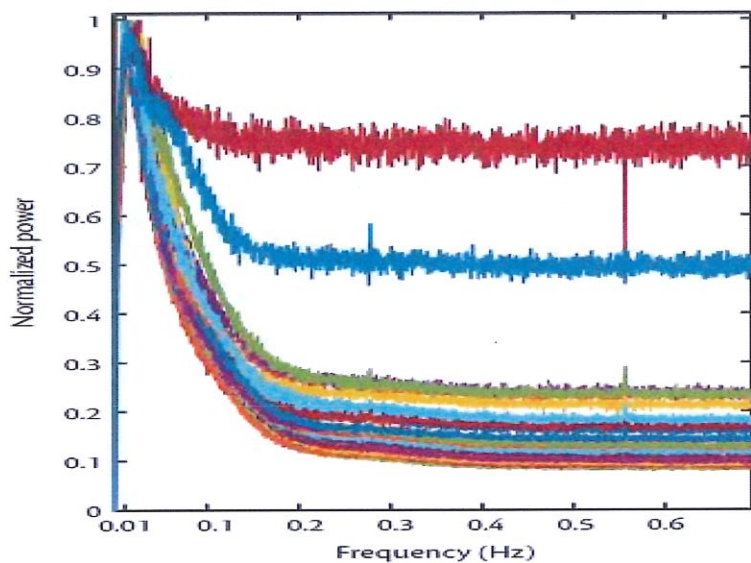
4.2.4. Својства на сигналот од resting state fMRI

Функционалното MRI ни овозможува да снимаме податоци *in vivo* од целиот мозок, со релативно добра просторна и временска резолуција. Меѓутоа, BOLD сигналот добиен преку fMRI е индиректен, метаболички мерен показател за невралната активност што се медира преку хемодинамичката одговорна функција. Како резултат на тоа, неопходно е да се интерпретира BOLD сигналот како релативна, а не квантитативна мерка на активноста.

Дополнително, BOLD сигналот е многу бучен затоа што е под влијание на многу други фактори освен невралната активност, вклучувајќи дишење, кардијални пулсации, како и многу MRI- поврзани артефакти. Затоа, кога ќе му покажеме стимулус на субјектот, резултираното локално зголемување на невралната активност обично го менува BOLD сигналот само за 1-3% од основниот BOLD сигнал. Тоа значи дека, само гледајќи ги BOLD сликите, често не е можно да се "види активацијата", односно не е можно со око да се разликува од бучавата.

Многу од предизвиците со кои се соочуваме при анализата на податоците од rs-fMRI произлегуваат од големата количина на бучава и од индиректната природа на BOLD сигналот. Во rs-fMRI потребно е да се намали бучавата колку што е можно повеќе, со претходна обработка на податоците, пред да се започне со вистинската анализа. Причината за ова е дека методите на функционална поврзаност имаат за цел да најдат сличности во BOLD сигналот помеѓу два различни региони на мозокот, а многу типови на бучава може да предизвикаат такви сличности. Затоа, донесувањето добри одлуки за претходна обработка е од исклучителна важност во истражувањата cogs-fMRI.

Може да биде корисно да се знае дека функционалната поврзаност во литературата често се опишува како, корелирани нискофреквентни флукутации (или осцилации) во BOLD сигналот. Причината за опишување на флукутациите како „нискофреквентни“ е дека спектарот на моќност на BOLD временската серија е најголем во нискофреквентниот опсег. Пресметувањето на спектарот на моќност преку Фуриерова трансформација опишува како се распределува варијансата на сигналот низ различни фреквенции, односно, одразува колку од промените во сигналот се случуваат бавно, а колку побрзо.



Сл.4.4. Фуриерова трансформација која се користи за мерење на моќноста на БОЛД сигналот низ различни фреквенции. Извор: J.B., Introduction to rs-fMRI Functional connectivity, 2017, p.9.

Доминирањето на ниските фреквенции не е специфично само за податоците од resting state fMRI. Тоа е природно својство на BOLD сигналот.

Со оглед на тоа што голем дел од моќноста во BOLD сигналот се наоѓа на пониски фреквенции, раните студии за функционална поврзаност применувале бенд-пас филтрирање на податоците од resting state, за да се отстранат флукуациите над одредени фреквенции (како што е > 0.1 Hz). Сепак, понатамошни студии покажале дека информацијата за мрежите во состојба на мир се добива и на повисоки фреквенции, па пожелно е да се разгледа целиот опсег на фреквенции при проучување на податоците со rs-fMRI. Терминот „нискофреквентни флукуации“ не се користи толку често во поновата литература.

Со оглед на својствата на BOLD сигналот, истражувањата со resting state fMRI се добро прилагодени за проучување на макроскалната конектомика, вклучувајќи ја целокупната поврзаност на мозокот.(56)

5. Конектомика и Графова теорија

Во последните две до три декади, студиите на комплексни мрежи драматично се зголемија и се проширија на различни научни полиња, почнувајќи од социјалните науки, па се до природните науки од типот на физика и биологија.

Олаф Спорнс, англиски невронаучник, во 2002 година, ја согледал можноста за истражување на мозочната функција од перспектива на комплексна мрежа. На тој начин, успеал да ги доближи и соедини две брзо-еволутивни науки и тоа, невронауката од една страна и науката за комплексни мрежи од друга страна. Проучувајќи го нервниот систем сфатил дека, за негово подобро разбирање потребно е не само познавање на елементарните компоненти на истиот, туку и познавање на начинот на кој овие компоненти взаемно дејствуваат и кои се можности произлегуваат од нивната взаемна интеракција. (57)

Мозокот како комплексен мрежен модел и колективната активност на индивидуалните нервни клетки поврзани во мрежен систем, ги формираат високите кортикални функции од типот на: однесување, оформување на мисла, формирање и пресекавање на мемории, создавање на свесност. Ниту една нервна клетка, поединечно и сама за себе, не може да оформи и создаде ниту една од овој вид на функции. Нервните клетки се поврзани во кохерентни популации, клеточните групи во мозочни региони, регионите во системи и на крај, постои поврзување на мозокот и телото во еден целосен организам.

Мозочните мрежи кај човекот може да опфаќаат просторни размери од различна големина: микроскаларни мрежи кои ги опфаќаат индивидуалните клетки и синапсите, се до макроскаларни мрежи кои ги опфаќаат целокупно когнитивните системи и организми. Во мултискаларните системи, повеќе системи се во взаемна интеракција. Знаење за мрежните интеракции, на и преку повеќе нивоа на организација, е круцијално за комплетно разбирање на мозокот како интегриран систем. (58)

За квантитативна анализа на мрежната интеракција се користат софистицирани математички и статистички техники.

5.1. Конектом, граф, мрежни мерки

Терминот “**конектом**” е предложен термин за опис на целосна поврзаност на мозокот. Поточно, по дефиниција, конектом претставува сеопфатна мапа на нервните конекции во мозокот, претставена како “поврзувачки дијаграм”. Терминот е избран по аналогија на целосен опис на генетската информација кај еден организам, т.е. геном. Науката која се занимава со мапирање на конектот, со систематско составување и анализа на поврзаноста на мозокот, се нарекува “**конектомика**”. (58)

Граф претставува математичка репрезентација на реална мрежа, односно на некој систем составен од интерконектирачки елементи. Според графовата теорија, графот ја претставува мрежната топологија (вклучително и мозочната мрежа), абстрактно визуелизирајќи ја истата како сет од нодуси и сет од рабови. **Јазлите** се репрезент на фундаменталните елементи на системот, додека **рабовите** се репрезент на врските помеѓу парови на јазли. Постојат различни мерки според кои може да ги карактеризираме и јазлите и рабовите.

Важноста на конектот произлегува од неколку основни набљудувања за тоа како функционираат мрежите. Поедините мрежни јазли се структурно интегрирани во рамките на целокупниот систем. Функционалноста на јазлите е барем делумно одредена од моделот на нивните меѓусебни врски/интерконекции. Во случајот на мозокот, лесно е да се види дека нивните физички меѓусебни врски поставуваат важни ограничувања за тоа кои функционални интеракции се можни. Ако ова навистина е така, тогаш јазлите со слични модели на конекција би имале тенденција да споделуваат слична функционалност, додека јазлите со различни модели на конекцијата би изгледале функционално сегрегирани.

5.2. Модели на мозочно поврзување

Постои основна класификација на мозочните мрежи: структурни, функционални и ефективни мрежи. Од структурните мрежни модели може да се конструираат статистичките зависности (функционална поврзаност) или директното влијание (ефективна поврзаност). Во повеќето случаи, овие функционални и ефективни мрежни модели не се идентични со моделите на подлежаќата структурна поврзаност, од која всушност и потекнуваат. Оттука, проблемот на тоа како да се поврзани структурната со

функционалнта и со ефективната поврзаност, е од централно значање во когнитивната невронаука. Поради тоа што постојат повеќе начини на мерење на мозочното поврзување и негова анализа, потребно е да се дефинираат трите категории: структурна, функционална и ефективна поврзаност.(59)

Структурното поврзување опишува физичка мрежа на врски, кои пак одговараат на аксоналните патишта или индивидуалните синапси. Во поширока смисла, целосен опис на структурна поврзаност вклучува биофизички атрибутина структурнамрежа и врски, кои ќе се изразени во параметри, како што се на пример јачинана врска или јачина на н. Структурната поврзаност може да биде истражувана преку "класичен" анатомски пристап, кој вклучува трасирање на трактови и реконструкција на аксоните од сериските делови на мозокот. Алтернативно, снимањето со дифузионни техники, даваат веројатни профили на поврзување, кои се *in vivo* проценети за структурна поврзаност на одредена просторна скала. Трасирањето на анатомските трактови, познато како "тракт трејсинг" или "невронално трасирање", е метод што најчесто се користи во истражувања на животни. Техниката вклучува физичко воведување на бои или трагачи во мозочното ткиво, кои се транспортираат низ невроните за да ги мапираат аксонските патеки кои ги поврзуваат различните области на мозокот. Иако овозможува многу прецизно мапирање на индивидуалните невронски патеки, сепак има одредени ограничувања, како на пример: се работи за инвазивен метод, ограничен е на истражувања со животни, не може лесно да се примени на човечки испитаници. Од друга страна, дифузионата тензорска слика (DTI) е вид на магнетна резонанца што ја мапира дифузијата на вода во белата маса на мозокот. Оваа техника се користи за да се процени и визуализира структурната поврзаност во мозокот кај живи субјекти, вклучително и кај луѓето. Претставува неинвазивна техника која може да се користи на живи човечки субјекти и обезбедува визуелизација на широк опсег на трактови во целиот мозок. Како ограничување претставува тоа што е помалку прецизна, бидејќи ја дава дифузијата на главните трактуси/аксони, па каде што има преклопување/вкрстување на истите, може да дојде до погрешно "следење" на тракторвите.

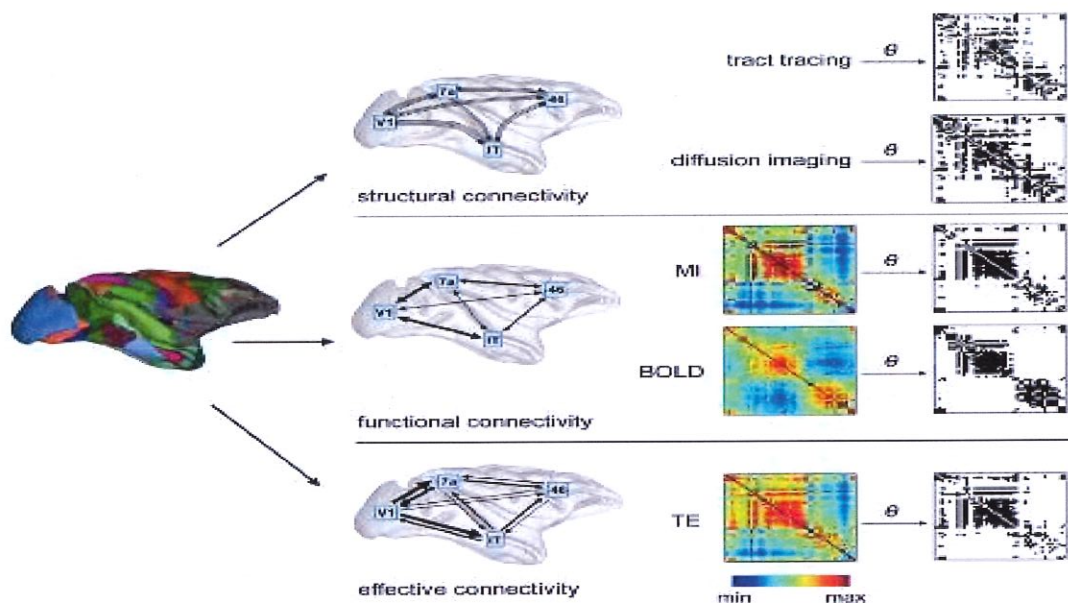
Ниту анатомското трасирањето на патишта, ниту снимањето на дифузијата, може да даде информации за јачината на врските или ефикасноста на конекцијата. Истите мора да се проценат со помош на физиолошката поврзаност, како на пример со помош на функционална MRI (fMRI).

Функционалната поврзаност се однесува на статистичките зависности меѓу невронските активности на различни мозочни региони, на често дистрибуирани и просторно оддалечени невронални единици. Оваа поврзаност се изучува за да се разбере како различни делови на мозокот се во интеракција и соработуваат за време на различни когнитивни задачи или дури и во состојба на мирување. Основната претпоставка е дека ако две или повеќе области на мозокот покажуваат синхронизирана активност во текот на времето, тие се функционално поврзани, односно тие соработуваат во обработката на информации или во извршувањето на ментални задачи. Функционалната поврзаност може да се мери емпириски како корелација/коваријанца, спектрална кохерентност или фазно заклучување. За разлика од структурното поврзување, функционалната поврзаност е многу временски-зависна (т.е. се менува во временски скали кои се значајни во однос на експерименталните пертурбации и временска прогресија на когнитивните состојби). На скалата на големи мозочни мрежи функционална поврзаност се менува во рамките на стотици милисекунди. Иако функционалната поврзаност испорачува статистички опис, важно е да се напомене дека врските на функционалните мрежине ги опишуваат вистинските причински ефекти и генерално не коинцидираат со врските на основната анатомска поврзаност или структурен модел.(60)

Ефективната поврзаност е дефинирана како мрежа од причински ефекти/влијанија на еден дел од нервниот систем врз друг (61). Носење на заклучоци за ефективната поврзаност, се прави на два начина: преку проценка на ефектите на пертурбациите или преку изведување на софистицирана анализа на временските серии.

Како што е случајот за функционална поврзаност, ефективните врски обично се менуваат во брзи времиња. Забележуваме дека, иако ефективната поврзаност понекогаш се нарекува "причинско поврзување", тешко е да се носи заклучок за причината/каузалноста во веќе вмрежените системи. Оттука, посоодветно е да се реферира за ефективната поврзаност како мрежа на насочени интеракции, отколку на причински врски.(62)

И покрај разликите во терминологијата, основната разлика помеѓу структурните, функционалните и ефективните конектоми, е во целуларната невронаука (на ниво на клетка). Додека методите на клеточна невронаука доста се разликуваат од оние кои се користат со неуроимицинг методите, најверојатно е дека методолошкото препоклонување ќе расте помеѓу овие две полиња на невронаука. (Сл.5.1.)



Сл. 5.1. Структурна, функционална и ефективна мозочна поврзаност.(Извор: Olaf Sporns, Diffusion MRI for in vivo neuroanatomy, 2014,p.404)

5.3. Дефинирање на јазли во конектомот

Основните структурни елементи на мозокот не се лесно дефинирани, поради комплицираната поврзаност на мозочните елементи на повеќе нивоа, кои всушност и ја одредуваат мозочната функција.

Кога се зема конектом на микроскаларно ниво, поединечни неврони и нивните синаптички конекции се природните градежни елементи на конектомот. Но тоа е возможно исклучиво кај релативно едноставни мозоци, како на пример кај нематодата *C.elegans*. За видови со многу поголеми мозоци, како што е мозочниот конектом кај човек, дефинирањето на конектом на неврално ниво е голем предизвик. Човечкиот конектом на микроскаларно ниво, т.е. со замислена резолуција на клеточно ниво, содржи 10^{15} врски кои поврзуваат 10^{11} јазли. Оттука следи дека ваквото податочно множество е магнитуда поголемо од податочното множество на човечкиот геном. Како за пример, реконструкција со висока резолуција на 1mm^3 од човечки мозок, може да генерира податоци повеќе од 1000 терабајти, со комплетна резолуција на човечкиот мозок која ќе надминува 1 милион

петабајти. (63) . Важен аспект за добивање на конектом на клеточно ниво или на ниво на проекции, е способноста на трасирачките методи за реконструкција на врските од секаков тип на должини, вклучително и тие што поврзуваат неврони или региони на голема оддалеченост. Пристапите со автоматизирано машинско учење играат важна улога во постигнување на ефикасни перформанси.(64)

Додека методите за мапирање на конектом на микроскаларно ниво се уште во фаза на развој, бројни потврдени пристапи овозможуваат конструкција на конектом на макроскопско ниво на поврзување (65)Како резултат на тоа, наједноставната анализа и репрезентација на човечкиот конектом е на макро- скаларно ниво. Конверзијата од хистолошки пресеци до високорезолутивни оптички слики , отвори нови можности за компјутеризирана анализа на мозочната анатомија на невронално и субневронално ниво(66), вклучувајќи ги тука и можните неврални конекции. Новите техники на снимање со поларизирана светлина (67) ,може да се употребат во добивање на пресеци на мозочно ткиво, како алатка за мапирање на комплексна фиберархитектура и за валидација на пробабилистичка трактографија добиена со помош на дифузиони имиџинг техники.

Пристапите на реконструкција на конектирачки мапи со помош на дифузиони имиџинг техники, имаат различни предности и недостатоци. Идеално, мапите на конекција стекнати преку употреба на дифузионен имиџинг треба да дозволат вкрстена валидација на анатомските податоци, добиени преку класичните техники.(68)

Кога се размислува за конектом на макроскаларно ниво, неопходно е адаптација на парцелациона шема која го поделува кортикалниот и таламичниот систем во структурни единици кои формираат јазли во мрежата.(69) Овој методолошки пристап е екстремно важен за сите последователни мрежни анализи, бидејќи изборот на јазли игра голема улога во дефинирањето на рабовите (врските) и влијае врз мерките на големите мрежи. (70) Идеално, може да претпоставиме дека јазлите содржат неврони или воксели чии конекции до другите јазли се значително слични, додека невроните или вокселите на различни јазли имаат различни патерни на поврзување. Со други зборови, секој јазол треба да содржи речиси хомогена група на неврални елементи. Со оваа дефиниција за јазол се максимизираат информациите добиени за специфичните интернодусни врски. Дефиницијата за јазли може да се однесува и на структурни и на функционални податоци.

Мрежните јазли може да се дефинираат без референца за конктирачки патерни, на пример со креирање на просторни региони од интерес, кои ја поделуваат кортикалната површина по случаен начин, или според анатомски ландмаркс. Овие пристапи се многу директни за употреба. Кортикалната површина може да се подели во РОИ кои се со хомогено волуминозно или просторно ширење, но не се во согласност со анатомските ландмаркс или функционалната архитектура. Алтернативно, архитектонските урнеци може да се користат за дефинирање на анатомските региони кои кореспондираат со или се во согласност со макроскопските анатомски особини на кортикалната површина. Овие анатомски региони тогаш ги презентираат мрежните јазли кои се меѓусебно поврзани со патишта од голем/долг опсег.

Комбинација на сегрегиран кортекс во Региони од интерес (РОИ) и анатомски подрегиони, беше изведено од Хегман и сор., во студии кои имаа за цел карактеризација на мрежните атрибути на човечкиот кортекс. Хегман направил поделба на спојот на бела маса со сива маса кај двајца здрави волонтери, на 500 и 4000 РОИ и ја дефинираа структурната мозочна мрежа врз база на бројот на анатомски врски и дензитети кои ги поврзуваат овие РОИ.(71)

За да се постигне униформна поделба на кортексот, РОИ треба да бидат компактни и да потекнуваат од слична површинска ареа. Бидејќи ова е значително тешко, за ова се користи процедура која вклучува *интегративен регион-растечки алгоритам*. Резултирачките РОИ не се во согласност ниту со функционалните ниту со анатомските кортикалните обележја, но тие може последователно да бидат мапирани во стандардни регионални темплејти/урнеци.

Друг начин за екстрахирање на регионалните граници од корелациони модели е со користење на *флуктуациите во сигналот добиен со rs-fMRI*. Овие патерни беа употребени во парцелирање на кортикалната површина во хомогени региони *in vivo*. Rs-fMRI патерни покажаа остра транзиција низ кортикалната површина што може да кореспондира со функционално дефинираните мозочни региони.

Овие граници може неинвазивно да се мапираат кај индивидуи и може да обезбедат друг начин на кој кортикалната површина ќе биде поделена во мрежни јазли. (72)

Овие се најчестите пристапи врз кои се заснова конструирањето на конектом кај човечкиот мозок. Најверојатно сите пристапи кои ќе бидат користени во иднина, ќе имаат потреба од ко-регистрација и вкрстена валидација.

Мапирањето на РОИ со висока резолуција, врз основа на структурни или функционални граници, треба да овозможи создавање на конзистентна регионална мапа на човечкиот мозок, добиена на неинвазивен начин.

Додека конектот на целуларно ниво е сеуште надвор од дофат, барем за човечкиот мозок, во скоро иднина ќе се користат макроскаларните конектомите на човечкиот мозок. Се очекува да макроскаларниот конектом на човечки мозок обезбеди вредни податоци за тоа како структурните конекции доведуваат до функционална и ефективна поврзаност.

5.4. Графова анализа на мозочната поврзаност

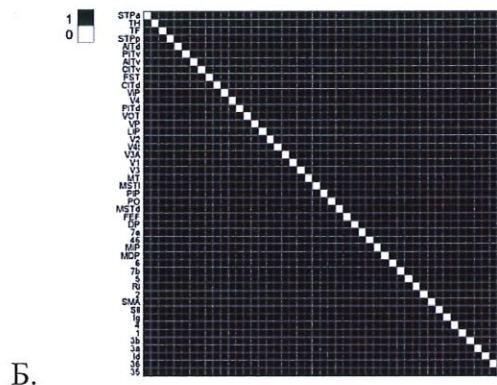
Штом еднаш матрицата на мозочна поврзаност ќе се екстрахира, неговата структура може да се анализира со користење на методи на графова теорија. Добивањето на конектом на човечкиот мозок се должи на математички алатки кои имаат способност да проучуваат мрежи.

Графовата теорија е подобласт на математиката. Математичка дефиниција за граф е едноставна: сет од јазли и врски. Во мозочната мрежа, јазлите може да кореспондираат со клетки или мозочни региони, додека конекциите кореспондираат со синапсите или нерните влакна. Во нивна наједноставна форма, графовите можат да се опишат преку матрица за поврзување со бинарни елементи a_{ij} , кои претставуваат присуство или отсуство на насочен раб помеѓу јазолот j (извор) и јазолот i (мета/таргет). Во невробилошки контекст, ако постои таков раб, јазолот j може директно да комуницира со јазолот i . Важно е да се напомене дека во мозокот таквите директни врски често не се единствениот начин на кој невронските елементи можат да влијаат еден на друг. Постои и индиректно влијание и поврзаност. (73)

Понатаму, рабовите може да бидат *насочени* или *ненасочени* од изворот до дестинацијата. Кај *бинарни насочени графови*, *степен на јазол* претставува број на рабови конектирани со тој јазол. Додека, кај *бинарни ненасочени графови*, посебно се определува еден степен на нодусот според број на рабови кои пристигнуваат и еден степен на нодусот според број на рабови кои се оддалечуваат од даден нодус. Кај *тежински графови*, збирот од тежината

Јазлите се поврзуваат меѓусебно директно со единечни рабови или индиректно со секвенци на интермедиерни нодуси и рабови. Многу графови анализи на мозочните мрежи се базираат на патиштата. Повеќето анализи се фокусираат на најкратките можни патишта (дистанци) помеѓу нодусите, бидејќи овие патишта веројатно се најефективните за интернодусна комуникација.

A large grid of small images, each showing a pattern of black and white pixels. The patterns vary significantly, representing different gene expression profiles across various conditions.



потенцијално функционални таргети. Односот помеѓу влезниот степен и излезниот степен на еден нодус се дефинира како *индекс на трансмисија*, кој се прикажува како однос помеѓу еферентни рабови (излезните степени) и сите познати рабови (влезни и излезни степени) на еден нодус. Во конјункција со други, како нодус-специфични индекси, индекс на трансмисија дозволува компаративна анализа на распространетоста со која индивидуалните мозочни региони учествуваат во мрежната интеракција.

Во една мрежа некои нодуси имаат поцентрална положба во споредба со други. *Централност* на еден нодус претставува високо конектиран нодус, или нодус кој поврзува многу делови од една мрежа дури и оние кои не се поврзани или се сегрегирани. Централните нодуси имаат особена структурно и функционално значање. “*Betweenness centrality*” е често користена мерка која се дефинира како вредност од сите најкратки патеки во мрежата кои поминуваат низ еден нодус, ја оценува важноста на еден јазол во комуникацијата помеѓу другите јазли во мрежата. “*Closeness centrality*” е мерка во теоријата на графови што покажува колку брзо даден јазол може да стигне до сите други јазли во мрежата. Колку е повисока близинската централност, толку е пократко растојанието од тој јазол до сите други јазли во графот.(75)

Двете главни особини на графот се висок степен на локално групирање и кратки просечни должини на пат.(Nilgetag & Goulas, 2016)*Патека* е сет од единствени рабови кои поврзуваат еден нодус со друг. Додека *должина на патека* е бројот на рабови кои го сочинуваат патот. *Просечна должина на патека/пате* просекот од сите растојанија помеѓу нодусите на еден граф. Просечната должина на пат, мерка која е тесно поврзана со графова глобална комуникациона ефикасност. **Коефициент на групирање на нодус**, индицира колку конекции се одржани помеѓу соседите на нодусот, дефинирано како бројот на сите нодуси кои се поврзани со еден одреден нодус, дали преку еферентни или аферентни врски. За секој индивидуален нодус, коефициентот на групирање го индицира степенот со кој нодусот е опкружен со заеднички, структурно поврзани (а со тоа и функционално поврзани), соседи. Средниот/просечниот коефициент на групирање за секој индивидуален нодус е *коефициент на групирање на графот*.(76)

Јадро на мрежа (k) е сет од јазли кои се и цврсто и взаемно интерконектирани, на тој начин формирајќи ја *мрежната фокална заедница*. Јадра на мрежа од степен k може да се идентификува како k -тип на декомпозиција, односно процедура за отстранување на јазли

со степен понизок од k , а зачувување на сите јазли кои се поврзани со минимум k конекции. Во невробилошка смисла, тоа е значајно бидејќи јадрото на мрежата кореспондира со неврони/региони во мозокот кои се со висок импакт врз останатата мозочна мрежа.(77)

Функционална сегрегација во мозокот е способност за специјализирано процесирање и функционирање во рамките на една група од неврони или регион. Овие помали функционално зависни групи уште се нарекуваат кластери, заедници или модули.

Функционална интеграција најчесто се претставува преку глобална ефикасност. А тоа е должината на тежински најкратката патека помеѓу два нодуси и е функција која овозможува мапирање на тежината во должина.

Се чини дека структурните мерки на мрежното поврзување може да обезбедат концептуална врска помеѓу структурното вградување на мозочните региони и нивните функционални улоги во кортексот на цицачите. Една верзија на алгоритам за откривање на спектрална заедница се користи за да се идентификуваат модулите (заедниците) во рамките на структурните мозочни мрежи. Накратко, мрежната анализа обезбедува широк спектар на квантитативни техники со цел идентификување и мапирање на специфичните карактеристики на мозочните мрежи. Комплетното разбирање за тоа како невроните и мозочните региони се вградени во нивните соодветни конектоми, треба да овозможи да се објаснат и предвидат многу од нивните функционални карактеристики. Од аспект на мрежи, функцијата не се наоѓа само во дадениот јазол, туку произлегува од мрежните интеракции кои се обликувани од структурната поврзаност. Истражувањето на квантитативната поврзаност на еден поединечен јазол со остатокот од мрежата, неговото влијание врз поврзувањето и дистрибуцијата на импулсот/информацијата низ мозокот, ја карактеризира распределбата на мозочното поврзување низ јазлите. Тоа овозможува да го разбереме потенцијалното влијание на високо поврзаните јазли во определени функционални региони на нервниот систем.

5.5. Мапирање на структурните и функционални врски во конектом на човечкиот мозок

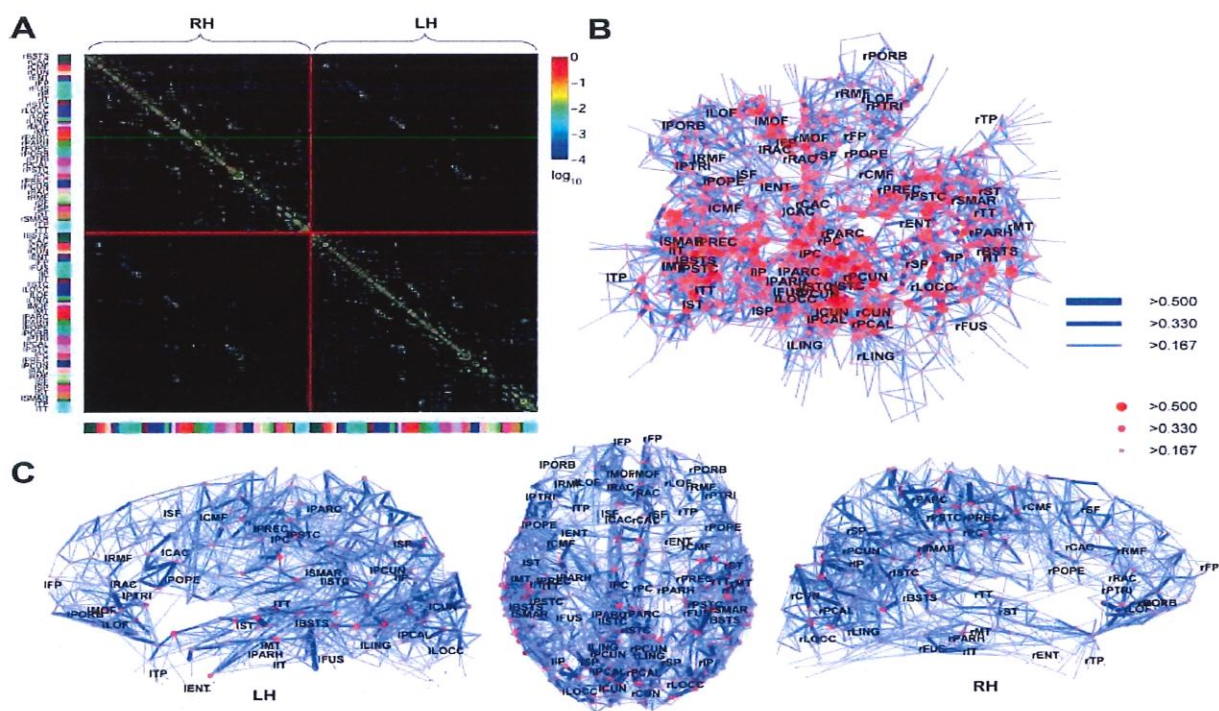
Системската невронаука се темели на изучување на мозочните кола вршејќи анализа на конекциите на ниво на ареа, регион или систем, во определено време. Неколку истражувачи направиле обид да ја мапираат големо-скаларната структурна архитектура на мозокот, користејќи најразлични пристапи.

Еден обид за издвојување на структурниот конектом кај човекот е направен со користење на *вкрстените-корелации* во кортикалната дебелина или волумен на мозокот преку повеќе субјекти. Таквите корелации на дебелината на сивата маса, се поставиле како индикатори за присуство на структурни врски. He et al., во 2007 година (78), генерирал структурен конектом врз основа на мерења добиени од 124 сета на мозочни податоци. Анализа на резултирачките конектирачки матрици со користење на графова теорија покажа поврзаност од мал степен и постоење на локални заедници од региони. Во друга студија, (79), матриците добиени со користење на корелации во кортикалната дебелина на мозокот, се користеа за објаснување на модуларната структура на кортексот.

Овие методи кои со користење на кортикалната дебелина или корелациите во волумен, дале многу податоци во врска со кортико-кортикалните конекции, но имаат одреден број на недостатоци. Прво, методата обезбедува индиректна информација околу моделите на кортикална конекција, а понатаму, потребни се податоци од голем број на субјекти за добивање на единечен сет од податоци во врска со конекциите на одредена група субјекти. Други истражувачи направиле обид за градење на матрици од конектом на дифузионите слики. Кога се градат таков вид на конектирачки матрици, клучен момент е дефинирањето на структурни мерки за регионална поврзаност. Во некои студии, како мерка за регионална поврзаност се користат бројот или дензитетот на поврзувачки трактографски врски или комбинација на трактографски линии и фракциона анизотропија, или мерките на дифузивност. (80). Хегман и сор. во 2007 год., конструирале конекционен матрикс од дензитетите на нервните влакна мерени помеѓу хомогено дистрибуирани и еднакви по големина региони од интерес (РОИ), кои броеле од 500 до 4000. Податоците биле добиени со помош на дифузионата спектрална имидинг метода (DSI), која е сензитивна на интра-воксел хетерогеност во дифузионите насоки, предизвикана од вкрстувачките фибер

трактови и оттука овозможувајќи поточно мапирање на аксоналните траектории. Податоците добиени преку DSI , дозволија детална анализа на мрежната структура од човечката кортикална поврзаност. Во нивната студија, користејќи широк спектар на методи за анализа на мозочната мрежа, вклучувајќи декомпозиција на јадро, анализа на модуларност, класификација на хабови и централитет, се доби доказ за постоење на високо поврзани мозочни региони, лоцирани примарно во постериорниот медијален и париетален кортекс. (81) (Сл. 5.3.)

Треба да се потенцира дека односот помеѓу овие мерки и подложечкиот невробилошки субстрат е многу комплексен и е во фаза на детални истражувања.



Сл. 5.3. Мрежна структура на мозочен церебрален кортекс пресметано со дифузиона имидинг метода. Прикажани се структурни конекциони матрици составени од приближно 4000 врски помеѓу 998 РОИ. Јазлите се кодирани според јачината, а рабовите според тежината на врските. Извор: Olaf Sporns, Diffusion MRI for in vivo neuroanatomy, 2014,p.420

Мапата на функционална поврзаност се генерира врз основа на просторно – временската корелација изведена од функционалните МР снимања. Секој од овие пристапи е ефикасен, но исто така и секој има свои ограничувања во однос на осетливоста и подложноста за методолошки бајас. Во човечкиот мозок кортико – котикалните врски се во поголем број како последица на тоа што поголемиот процент од мозочната маса припаѓа на церебралниот кортекс. Секој локус од кортикалната сива маса има високо дистрибуирана реципрочна поврзаност на влез и излез. Врските на далечина меѓу региони варираат во својата јачина, врските се посилен кај соседни региони, а ослабнуваат со зголемувањето на растојанието меѓу региони. МР дифузија располага со информации за ориентацијата на т.н. влакна и другите аспекти на анатомијата на белата маса. Има можност за рутинско *in vivo* изведување во целиот мозок. Можноста за мапирање на патеките во мозокот дава многу аспекти за понатамошна анализа, со која се опишува дифузискиот сигнал кој може да се моделира и анализира со цел утврдување на карактеристичните патеки во белата маса. Трактовите во белата маса може да се користат како просторни локализатори за мерење на микроструктурата на белата маса или како извор на информации за динамичките мрежни модели на мозокот. Разликите во карактеристиките на трактографијата може да се користат за одредување на границата меѓу кортикалните региони и субкортикалните јадра. МР дифузија се користи како метода за локализација и карактеризација на трактовите во белата маса. Ова до одредена граница ги зголемува нашите сознанија, но при интерпретација на резултатите потребно е да се имаат во предвид методолошките ограничувања. Анализата на мрежи дава широк спектар на квантитативни техники за идентификување и мапирање на карактеристиките на мозочните мрежи. Од аспект на мрежа, функцијата не произлегува само од даден јазол туку од мрежните интеракции кои се обликувани од структурната поврзаност.

5.6. Поврзување на структурните со функционалните интеракции

Една од корисните карактеристики на алатките за анализа на мрежи е нивната применливост и за структурни и за функционални/ефективни мрежни податоци. На пример, централноста на даден јазол може да се измери врз основа на неговиот структурен образец на поврзаност, како и врз основа на образецот на функционални или ефективни

врски што ги одржува. Оваа универзалност на пристапите во анализата на мрежи овозможува споредба помеѓу структурни и функционални податочни сетови.

Сè поголем број истражувања користат мрежни пристапи во анализата на функционални или ефективни конективни обрасци претставени како графови (82, 83, 84). Постојат бројни апликации за анализа на конективноста кај EEG, магнетоенцефалографија (MEG) и fMRI податочни сетови (85). Во суштина, обрасците на крос-корелација или кохеренција можат да се концептуализираат како неориентирани графови со рабови што го претставуваат постоењето, а во некои случаи и јачината на статистичката врска помеѓу поврзаните јазли.

Истражувањата на обрасците на функционална конективност (засновани на кохеренција или корелација) помеѓу кортикални региони покажале дека функционалните мозочни мрежи поседуваат атрибути на мал свет (86,87,88).

Сè поголем број истражувања пријавуваат мрежни карактеристики на функционалната конективност, забележани преку следење на флукуациите на BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) одговорот во мозокот во состојба на мирување (89). Додека активноста на мозокот во мирување не е ограничена од специфични стимулуси или задачи, fMRI во состојба на мирување открива карактеристични обрасци што се репродуцибилни и кај еден и кај повеќе испитаници, овозможувајќи вредни информации за организацијата на мозочните мрежи.

Примената на методи како намалување на димензионалноста, кластеризација и мрежна анализа на fMRI временски серии, во состојба на мирување, открила неколку анатомски различни мрежи во мирување (RSNs – Resting-State Networks). Овие мрежи се состојат од просторно распоредени и функционално поврзани мозочни региони што заеднички се активираат и динамички се синхронизираат во мирување.

Во матриците на функционална конективност, RSNs формираат мрежни заедници или модули што се посилно поврзани внатрешно, но помалку поврзани (или антикорелирани) со надворешни региони. Поединечни RSNs се поврзани со различни мозочни функции, вклучувајќи:

- „Мрежата на основен режим“ (Default Mode Network – DMN)
- Внимание и когнитивна контрола
- Моторни и сензорни функции

Неколку понови истражувања што користат комбинација од кластеризација и анализа на модуларност на мрежи, идентификуваа стандарден сет на RSNs низ човечкиот мозок(90,91,92). Бројни студии покажуваат дека RSNs огледуваат обрасци на ко-активација предизвикани од задачи (93) и дека се нарушени кај различни клинички состојби (94).

Репродуцибилноста и осетливоста на функционалните мрежи во fMRI во состојба на мирување доведе до развој на концептот на „функционална конектомика“ (Functional Connectomics) (95) како нов пристап за мапирање на архитектурата на мозочните мрежи кај различни поединци.

Овие функционални обрасци можат, барем делумно, да ја рефлектираат подложната структурна организацијана анатомските врски. Сепак, во моментот постојат многумалку директни споредби помеѓу големоскаларните структурни и функционални мреживо индивидуални човечки мозоци.

На пример, сè уште останува отворено прашање дали јазлите во структурните и функционалните невронски матрици за поврзаност задржуваат слични обрасци на поврзаност и дали покажуваат локални својства како што е кластеризацијата. Комбинирањето на структурно и функционално снимање, проследено со мрежна анализа, кај пет испитаници покажало дека: структурните врски, добиени од дифузиско снимање, и функционалните врски, добиени од fMRI во мирување, сèзначително корелирани низ целиот кортекс(81).

Што значи ова?

Присуството на структурна врска може да предвиди постоење на функционална врска. Но, силни функционални врски понекогаш се забележуваат и во случаи кога дифузиското снимање не детектира структурна врска, најверојатно преку индиректни патишта. (81)

Ова покажува дека идентификување на структурни врски само од функционални податоци е непрактично. Иако структурните врски можат да предвидат функционални врски, оваа корелација опаѓа кога: функционалните врски се анализираат на пократки временски периоди, икога мозокот е изложен на различни когнитивни задачи и оптоварувања.

Овие резултати укажуваат дека врската меѓу структурната и функционалната организација на мозокот е сложена, динамична и зависи од контекстот и временскиот опсег на мерење.

Во студијата на Boorman et al., 2007, авторите доставиле докази дека варијациите во индивидуалните структурни образци на поврзаност се поврзани со варијации во функционалната поврзаност, кои можат да подлежат на варијации во однесувањето (96).

Ова зборува за сложената врска помеѓу структурната и функционалната поврзаност во мозокот, нагласувајќи дека и директните и индиректните патишта играат улога во организацијата на функционалната мрежа на мозокот.

6. Статистичка анализа

Статистичката анализа на мозочната мрежа е составена од два дела -статистика на мрежата и статистика на метриците.

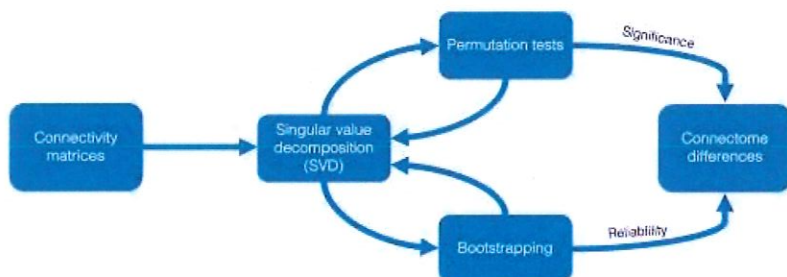
Методите за анализа на врски во функционални мозочни мрежи може да се поделат во две големи категории, и тоа методи базирани на статистички методи и методи базирани на модели за машинско учење. Овие две категории понатаму може да се поделат во различни подгрупи.

Статистичките неуроимицинг методи за анализа може да се фокусираат на идентификација на промени на сигналот на ниво на индивидуални елементи на сликата (т.е., воксели, или во случај на електромагнетно сликање, сензори или временски точки). Овие се нарекуваат *униваријантни статистички анализи*. Втората подгрупа, т.н. *мултиваријантни статистички анализи*, се фокусира на испитување на дистрибуирани модели. Овие методи, ги користат просторните и временски зависности помеѓу елементите на сликата. Униваријантните методи се оптимални за идентификација на промените на сигналот во одредени точки во времето или просторот, додека мултиваријантните методи овозможуваат заклучоци за разликите низ просторот и/или времето, со комбинирање на информации низ овие димензии.

6.1. Partial Least Squares (PLS) методата е мултиваријантна статистичка метода погодна за анализа на односите помеѓу два сета на варијабли, базирано врз коваријанса. Во првиот сет на варијабли може да се земат мерките на мозочната поврзаност (структурна и функционална), додека вториот сет ќе го претставува експерименталниот дизајн (пр. Бихејвиоралните скорови). Во неуроимицинг студиите, PLS се однесува на две различни методи: симетричен PLS или Partial Least Squares Correlation (PLSC) и 2) асиметричен PLS или Partial Least Squares Regression (PLSR). До сега, најпопуларна верзија за неуроимицинг студиите е PLSC. Постојат неколку подтипови од истата, во зависност од типот на податоци кои се поврзуваат со мозочната активност : бихејвиорална PLSC ја анализира поврзаноста помеѓу мозочната активност и бихејвиоралните податоци, task PLSC анализира како мозочната активност се поврзува со претходно дефинирани категории или експериментален дизајн, seed PLSC го анализира моделот на поврзување

помеѓу мозочни региони, и multi-block /multi-table PLSC ги интегрира еден или повеќе одовие видови во заедничка анализа. PLSR, за разлика од PLSC, е предиктивна техника, која обично го предвидува однесувањето (или дизајнот) од мозочната активност. За двете видови на PLS методи, статистичка зависност се пресметува со користење на техниките на вкрстена валидација, се со цел идентификација на значајни патерни на воксел-активација.

PLS методите бараат софистицирани пресметки и затоа нивната примена зависи од достапност на софтвер. За неуроимидинг анализа, специјална програма напишана во MATLAB е дедицирана за PLSC. (97)



Сл. 6.1. PLS аналитичка постапка

6.2. Mann-Whitney U test познат уште како Wilcoxon- ran sum test, е непараметриски статистички тест, кој се користи за споредување на разликите помеѓу две независни групи, а притоа зависната променлива е или редна или континуирана, но не е нормално распределена. Тој служи како алтернатива на t-тестот и се користи кога не се исполнети претпоставките на t-тестот, особено претпоставката за нормалност.

Тестот функционира така што ги рангира сите вредности на две групи заедно, од најмалата до најголемата. На секоја вредност и се доделува ранг, а ранговите за секоја група се сумираат. Статистиката на тестот, U, се пресметува врз основа на овие рангови.

Статистиката U претставува колку пати резултатот од една група претходи на резултатот од другата група во рангираната листа.

Во интерпретација на добиените резултати се користи нулта хипотеза. Нулта хипотеза за Mann-Whitney U тестот вели дека распределбата на двете групи се еднакви. Ако пресметаната U статистика е доволно мала (или голема, во зависност од насоченоста на алтернативната хипотеза), нултата хипотеза може да се отфрли, што укажува на значајна разлика помеѓу двете групи. (98)

6.3. Векторските машини за поддршка (Support vector machines, SVMs) се меѓу најчестите мултиваријантни пристапи користени во конектеомика. SVMs во нивната наједноставна форма се користат за класифицирање на поединецот во една од вкупно две групи, врз основа на присуството или отсуство на комплексни комбинации на мозочна поврзаност.

На кој начин класификаторите, или SVMs, го прават тоа?

Во првата фаза, фаза на тренирање или обука, се учат комбинациите на мозочна поврзаност со најдискриминаторна особина. На класификаторите им се претставуваат индивидуите од двете групи поединечно, а истовремено им се презентира во која група припаѓа секој субјект поединечно. На тој начин се генерира модел кој оптимално го мапира/локализира секој поединец во високодимензионален простор за карактеристики, и тоа на таков начин што двете групи се максимално одвоени. За да се класифицираат новите поединци, тие се мапираат во истиот високодимензионалниот простор за карактеристики, и се распределуваат во една од двете групи, врз основа на која страна припаѓаат.

Во втората фаза се прави проценка на точноста на класификацијата на SVM. За таа цел обично се распределуваат податоците во две подмножества и тоа подмножество на обука и подмножество на валидација, користејќи ја техниката на k -fold вкрстена валидација. Подмножеството на обука се користи за тренирање на класификаторот, после што од истиот се бара да ја класифицира секоја индивидуа во подмножеството на валидација. Идеално, подмножествата на обука и валидација содржат податоци стекнати

независно, користејќи опсег на различни техники за да се осигура генералната примена на различни множества/групи, иако не секогаш истото е возможно. Во секој случај, круцијално е индивидуите сместени во подмножествата на валидација да останат скриени за време на фазата на обука. Селекцијата на особина се користи за идентификување на елементите на мрежата кои обезбедуваат најголема сигурност во прогнозирање на членството на една индивидуа во определена група. (Т-статистичкиот тест е еден пример на селектор на особина, каде елементите на мрежата со висок т-статистички скор се поверојатно предиктивни.)Додека селекцијата на особина е важен чекор во спречување на модел со преголемо усогласување, никогаш не треба да се извршува на подмножеството за валидација, бидејќи со тоа може значително да ја намали очекуваната точност во класификацијата.

SVMs, исто така, може да се користи за да се анализираат постојаните излезни варијабли, користејќи ја варијантата на SVMs, а тоа е регресионен вектор за поддршка.

Со оглед на овој потенцијал, SVMs и машинско учење, земено поопшто, се предложени како методи кои потенцијално можат да помогнат во обезбедувањето на пообјективна, персонализирана и биолошки базирана дијагноза на мозочни нарушувања. (99)

7. Мотив и цели на истражувањето

7.1. Мотив

Когнитивното оштетување е честа појава кај ПБ, дури и во рана фаза. Често засегнати домени од когницијата се: егзекуција, внимание, визуо-спацијални функции, помалку меморија. Конструкцијата на лесен когнитивен дефицит кај пациенти со ПБ се користи за идентификување на клинички евидентни когнитивни оштетување без функционален пад, но поврзано со поголем ризик за развој на ПД со деменција. ПБ со деменција е поврзана со зголемена попреченост, хоспитализација, како и смртност. Следствено на тоа, од голема важност ќе биде препознавање на оваа субпопулација која е со голем ризик за полош исход и прогресија на болеста.

Основен мотив на истражувањето е откривање, следење и анализирање на мозочните промени (функционални и структурни) кај пациенти со ПБ- ЛКД, со помош на напреднати неуроимиџинг техники, поточно функционална МР на мозок, во состојба на мирување (rs-fMRI), се со цел подобро разбирање на етиопатогенезата на когнитивното засегање кај ПБ, кое може да ја забрза раната идентификација и со тоа и навременото третирање на когнитивните симптоми.

7.2. Цели на истражувањето

- Целта на истражувањето е да се евалуираат промените во функционалната поврзаност на мозочните регии кај пациенти со ПБ со лесен когнитивен пад, користејќи ја методата на функционална МР на мозок, во состојба на мирување (rs-fMRI).
- Да се процени дали модели на функционална поврзаност помеѓу одредени регии во мозокот кај пациентите со ПБ и со лесен когнитивен пад се специфични, споредено со оние пациенти кои немаат когнитивен пад, а се со Паркинсонова болест, како и со здравите индивидуи.

- Да се направи проценка, дали функционалните разлики помеѓу групите зависат од структурните абнормалности

8. Хипотеза

Со rs-fMRI, се докажуваат абнормалности во функционалното поврзување во мозокот, кои во комбинација со детална невропсихолошка проценка, можат да ги разграничат пациентите со ПБ со лесен когнитивен дефицит од пациентите со интактен когнитивен статус.

Во оваа студија ќе се тестира хипотезата дека мултиваријатните модели на рабови добиени од функционална поврзаност- визуелизирани со rs-fMRI, во комбинација со детална невропсихолошка проценка, овозможуваат класифицирање на пациентите со ПБ според когнитивниот статус.

9. Субјекти и методи

9.1. Дизајн на студијата

Се работи за пресечна кохортна нерандомизирана студија, во која беа вклучени пациенти регрутирани и дијагностицирани на Клиниката за неврологија, Скопје, на Одделот за екстрапирамидни заболувања. Сите учесници во студијата беа снимени со МРИ-скенер на Институтот за Радиологија, Клинички центар, Скопје. Податоците од МРИ снимките беа обработени на Факултетот за информатички науки и компјутерско инженерство (ФИНКИ), УКИМ. Истата беше изведувана во период од 2022 до 2024 година. Студијата беше одобрена од Етичката комисија при Медицински факултет, УКИМ.

9.2. Субјекти

Во студијата учествуваа вкупно 90 субјекти. Учесниците беа поделени во три групи. Во контролна група, здрави индивидуи, учествуваа вкупно 30 субјекти (5 мажи/25 жени,

просечна возраст $\pm$ СД: 60.1 ± 6.89 год.). Останатите 60 учесници, беа пациенти со ПБ ,поделени во две групи: пациенти со ПБ без когнитивен дефицит (ПБ-без ЛКД) и пациенти со ПБ и лесен когнитивен дефицит (ПБ- со ЛКД). Во групата од пациенти со ПБ –без ЛКД, учествуваа вкупно 30 пациенти (18 мажи/12 жени, просечна возраст $\pm$ СД: 70.14 ± 7.8 год.). Во третата група , ПБ-со ЛКД, учествуваа вкупно 30 пациенти (14 мажи/16 жени, просечна возраст $\pm$ СД: 71.9 ± 8.3 год.). Сите субјекти потпишаа документ за информирана согласност.

9.3. Клиничка проценка

Сите пациенти беа регрутирани од Клиниката за неврологија во Скопје, а здравите индивидуи доброволно се пријавија за учество во студијата.

9.3.1. Критериуми за вклучување во студијата:

- 1) Паркинсонова болест со почеток после 50тата година, со цел исклучување на паркинсонизам со ран почеток
- 2) Отпочнат антипаркинсоничен третман најмалку 4 недели пред влез во студијата
- 3) Пациенти со дијагностицирана Паркинсонова болест (според MDS-UKPDSBB критериуми, табела 2.1.) и лесен когнитивен дефицит според претходно наведените дијагностички критериуми (табела 3.1.).

9.3.2. Критериуми за неучество во студијата:

- 1) Паркинсонова болест со деменција
- 2) Пациенти со психијатриски заболувања
- 3) Терапија која потенцијално интерферира со когницијата, вклучувајќи психотропни супстанции и антихолинергични лекови.

- 4) Клинички сигнификантно нестабилна здравствена состојба, вклучувајќи сериозни кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања

Сите пациенти со Паркинсонова болест беа поставени на антипаркинсонични лекови, составени од различни комбинации на леводопа, инхибитори на катехол-О-метил трансфераза, инхибитори на моноамин оксидаза, агонисти на допамин и амантадин. Сите анализи беа направени додека пациентите беа под дејство на нивниот вообичаен медицински третман. ЛЕДД (Levodopa equivalent daily dose, LEDD) беше пресметана како што е предложено од Томлинсон и сор.(100)

9.3.3. Невропсихолошко тестирање

Сите учесници подлежеа на когнитивна и невропсихолошка проценка и кај сите беше спроведен тестот за глобална когнитивна проценка, MMSE (Mini Mental State Examination) (101). Кај пациентите со ПБ беа спроведени дополнителни невропсихолошки тестови со адресирање на оние когнитивни функции кои се најчесто засегнати кај пациенти со ПБ. Истата батерија од невропсихолошки тестови беше применета кај сите пациенти со ПБ, и тоа: *Внимание/работна меморија*- Stroop Color Word Test (102), матрица на внимание (103); *Егзекутивна функција*- Frontal Assesment Batery (104); *Визуоспацијална функција*- Тест на комплексна Rey-Osterrieth фигура (105), тест на часовник (106); *Епизодна меморија*- Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).(107)

Врз основа на скоровите од невропсихолошкото тестирање, пациентите со ПБ беа поделени во две групи: пациенти со ПБ без лесен когнитивен дефицит (ПБ без ЛКД) и пациенти со ПБ и со лесен когнитивен дефицит (ПБ-ЛКД) (според дијагностички критериуми за лесен когнитивен дефицит, табела 3.1.).

Контролната група ја сочинуваа здрави индивидуи кои доброволно се вклучија во студијата.

Сите методи беа изведени во согласност со релевантните протоколи и регулативи.

Демографските и клиничките скорови на испитаниците беа споредени помеѓу групите (табела 9.1), користејќи го Kruskal-Wallis непараметрискиот тест. Полот беше спореден со χ^2 -тест.

9.4. Методи

9.4.1. МРИ податоци

Сите учесници во оваа студија беа скенирани со 3T SIEMENS Prisma Скенер, користејќи го следниот мултимодален протокол: **1. DTI секвенца** (TR=12.5ms, TE=89ms, големина на воксели=2x2x2mm³, насока на градиент=30, максимална b вредност= 1000 s/mm², **2. MPRAGE секвенца** (TP=2200ms, TE=2.26ms, flip angle=8 степени, време на инверзија=950ms, field of view=256x256mm, големина на воксел=1x1x1mm³). **3. rs-fMRI секвенца**, која е сензитивна на БОЛД контраст (TP=2550ms, TE=25ms, flip angles=90 степени, временски точки =220, големина на воксел= 2.8x2.8x2.8mm³).

9.4.2. Анализа на МРИ податоци

9.4.2. Анализа на структурни МРИ податоци

Пред да се започне со анализа на МРИ податоците, потребно е истите да се предпроцесираат се со цел да се отстранат шумот, движечките артефакти и артефакти од нехомогеност на магнетното поле, а кои ги афектираат МРИ податоците. Предпроцесирањето на анатомските/структурни T1 снимки беше направено со користење на софтверската алатка FreeSurfer (6.0 верзија; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Целиот процес е автоматизиран и го намалува нивото на грешка при понатамошните анализи (108, 109, 110).

DWI сликите беа предпроцесирани со MRTrx (верзија 3.0; <https://www.mrtrix.org/>) и FSL (верзија 5.08; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Пробабилистичка дифузиона трактографија беше добиена со користење на MRTrx, а со цел изведување на воксел-базирана анализа на дифузионите МРИ податоци.

Конструкција на структурна мрежа- Индивидуална мозочна мрежа беше добиена за секој субјект вклучен во студијата. Со помош на алатката Free Surfer (6.0. верзија), беше направена сегментација и парцелација на церебралниот кортекс во 68 кортикални и 14 субкортикални региони од интерес (РОИ), (додаток 1), со користење на Desikan-KillianyAtlas(111). Тежинска мерка беше дадена за секоја врска во конектот. Тежинската мерка беше пресметана како просечна FA и MD вредност на тракт помеѓу секој пар на региони. Тогаш, за секоја група, беше реконструиран групен конектот, со земање на просекот на тежинската метрика на конекциите кои се присутни кај минимум 50% од субјектите(112). Понатака, беше направена PLS (Partial Least Square) статистичка анализа за да се утврди групата на врски од конектот кои максимално коварираат помеѓу различните групи (т.е. прават диференцирање помеѓу групите).

9.4.3. Анализа на функционални МРИ податоци

Предпроцесирање на fMRI снимките и градење на функционален конектот. Со цел да се отстранат ефектите од движењето на главата, другите ненеуронски извори на сигнална варијација од функционалните податоци, користевме метода за корекција на анатомски-базиран шум развиена во AFNI(<http://afni.nimh.nih.gov/afni>) (aComp-Cor). Во овој чекор, бинарните маски од белата маса како и цереброспиналната течност, генерирани со FreeSurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.harvard.edu>), беа регистрирани кон нативниот функционален простор со користење на FSL (FMRIB Software Library). После не-линеарно трансформирање на функционалните податоци во MNI (Montreal Neurological Institute), простор од 3x3x3 mm³ големина на воксел, со SPM (Statistical Parametric Mapping) (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), беа екстрахирани/добиели првите временски серии на сите воксели, вклучени во секој регион(113).

Конструкција на функционална мрежа. Со помош на алатката Free Surfer (6.0. верзија), беше направена сегментација и парцелација на церебралниот кортекс во 68 кортикални и 14 субкортикални региони од интерес (РОИ), (додаток 1), со користење на Desikan-KillianyAtlas(111). Индивидуалната мозочна мрежа беше дефинирана со 68 кортикални и 14 субкортикални мозочни региони, поврзани меѓусебе со интерконектирачки врски.

Откако направивме иницијално предпроцесирање на податоците и ги пресметавме функционалната поврзаност на секој од субјектите, ги конструираме

функционалните мрежи на групите. Мрежите што ги добиваме на почеток се fullmesh мрежи т.е. комплетно поврзани мрежи. Од матрицата на функционална поврзаност кај сите субјекти, ги отстранивме врските со слаба корелација. Потоа ги усреднивме матриците на поврзаност на ниво на група, за да ги добиеме мрежите кои ги опишуваат групите, со помош на статистичката алатка PLS (Partial Least Square).

9. 4.4. Анализа на структурен и функционален конектом

Анализата и моделирањето на секоја групен конектом, структурен и функционален, беше направен според принципите на графова теорија. Според тоа, особините на глобалната тополошка мрежа беа добиени за секоја група со користење на Brain Connectivity Toolbox (<https://sites.google.com/site/bctnet/>) од MATLAB. Беа испитувани следните мрежни мерки/параметри: коефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус. Mann-Whitney U –тестот беше користен за споредба на овие параметри помеѓу групите. На добиените резултати се направи FDR (False Discovery Rate) корекција.

Исто така, проверивме за постоење на разлика помеѓу групите во однос на глобалниот број на врски ,структурни и функционални, со помош на Support Vector Machine и добивање на ROC (Reciever Operating Characteristic) крива. Алатка која е во состав на машинско учење и е употребена со цел квантифицирање на способноста на компонентите да овозможат дискриминација помеѓу групите.

10.Резултати

10.1. Демографски , клинички и когнитивни резултати

1		HC (n=)	PD-nonMCI (n=)	PD-MCI (n=)	HC vs PD-non MCI (p-value)	HC-PD MCI (p-value)	PD-non MCI vs PD-MCI	
2	Пол (маж/жена)	5/25	18/12	14/16	P=0.0014	P=0.0264	P=0.4376	Chi-Square тест
3	Возраст (средна вредност +средна девијација)	60.09±6.89	70.14±7.88	71.91±8.34	P=9.875e-06	P=9.875e-06	P=0.33	Kruskal Wallis Непараметрички тест
4	ЛЕДД (средна вредност +стандардна девијација)	N/A	519.23±195.83	672.59±342.87	N/A	N/A	P=0.135	Kruskal Wallis Непараметрички тест
5	ММСЕ (средна вредност+стандардна девијација)	28.375±0.975506	28.071429±0.662687	25.291667 ± 1.232853	P=0.2	P=1.28e-09	P=2.99e-09	Kruskal Wallis Непараметрички тест
6	Визуоспацјална когниција (R.-О. комплексна фигураза цртање) (средна вредност +стандардна девијација)	N/A	15.185185±0.735738	13.916667±1.282547	N/A	N/A	P=2.866e-05	Kruskal Wallis Непараметрички тест
7	Тест на часовник (средна вредност ± стандардна девијација)	N/A	4.78 ± 0.417	4.12±0.74	N/A	N/A	P=0.00049	Kruskal Wallis Непараметрички тест
8	Внимание (матрици за внимание) (средна вредност ± стандардна девијација)	N/A	17.60 ± 0.497	16.58±0.77	N/A	N/A	P=4.9e-06	Kruskal Wallis Непараметрички тест

9	Епизодна меморија (RAVLT) (средна вредност $\pm$ стандардна девијација)	N/A	42.46 $\pm$ 2.6871	41.54 $\pm$ 3.2	N/A	N/A	P=0.237	Kruskal Wallis Непараметриски тест
10	Егзекутивна функција (ФАБ) (средна вредност $\pm$ стандардна девијација)	N/A	15.21 $\pm$ 1.64	13.25 $\pm$ 1.259	N/A	N/A	P=9.958e-05	Kruskal Wallis Непараметриски тест

Табела 10.1. Демографски , клинички и когнитивни резултати

(Невропсихолошките резултати беа претставени како z-скорови. За статистичка анализа беа користени Chi-Square и Kruskal-Wallis тестовите; $p < 0.005$). ЛЕДД -Леводопа Еквивалентна Дневна Доза. RAVLT – Реј-аудиторијално визуелен тест на учење. ФАБ-Frontal assessment battery.

Групите составени од пациенти со ПБ, се разликуваа сигнификантно од групата на здрави индивидуи, по возраст и пол. Ова сугерира дека возраста и полот може да биде ризик фактор во појава на Паркинсонова болест, како и когнитивен дефицит.

Во однос на ЛЕДД, пациентите со ПБ-ЛКД користат повисоки дози на Леводопа, во споредба со ПБ-безЛКД, сугерирајќи на тоа дека оние со когнитивен дефицит имаат потреба од повисоки дози на Леводопа. Но, без значајна р-вредност, не можеме да кажеме дека разликата е сигнификантна.

Според скоровите добиени на тестот за глобална когниција (MMSE), сигнификантна разлика имаше помеѓу ПБ-ЛКД споредено со здрави индивидуи, како и ПБ-ЛКД споредено со ПБ-без ЛКД, што укажува на тоа дека MMSE е корисен во диференцирање на пациентите со ПБ-ЛКД од останатите групи.

Во однос на когнитивните домени, во сите од нив (визуоспацијални способности, егзекутивна функција, внимание, комплексна фигура и тест на часовник) освен за епизодна меморија, постои сигнификантна разлика во скоровите помеѓу пациентите со ПБ-ЛКД, наспроти пациентите со ПБ-без ЛКД. Оттука, гледаме дека меморијата е најлесно и одложено засегната кај пациентите со ПБ.

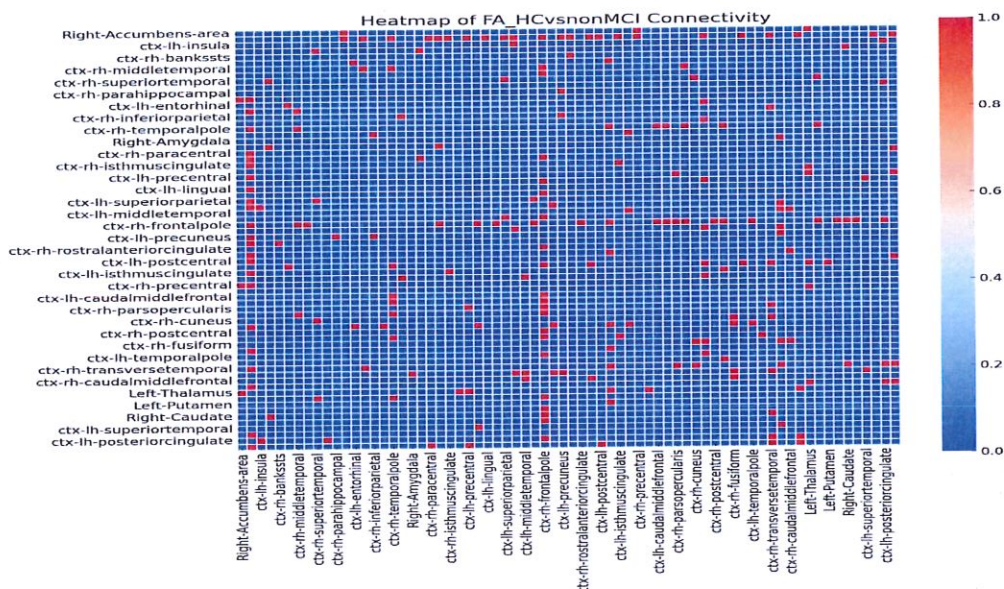
10.2. Резултати од анализа на структурни мозочни конектоми

За анализа на структурниот конектом беа користени три ообини на мозочната мрежаспоред Графова теорија, и тоа: коефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус. Притоа беа направени компаративни анализи помеѓу групите, користејќи го Mann-Whitney U rank тестот. Анализата на структурниот конектом беше базирана врз основа на Фракционата анизотропија (FA) и врз основа на Средната Дифузивност (Mean Diffusivity, MD).

(p – вредностите од споредбата помеѓу групите во однос на FA- и MD- особините од структурниот конектом и мрежната анализа, табеларно сеприкажани. Види Додаток 2)

1. FA-базирана анализа на структурниот конектом:

а) контролна група (КГ) споредено со ПБ-безЛКД:(најзначајни разлики во повеќе од 40 врски, со p-вредности <0.05 , резултат на p со екстремно ниска вредност (p-вредност = 0.00097)).

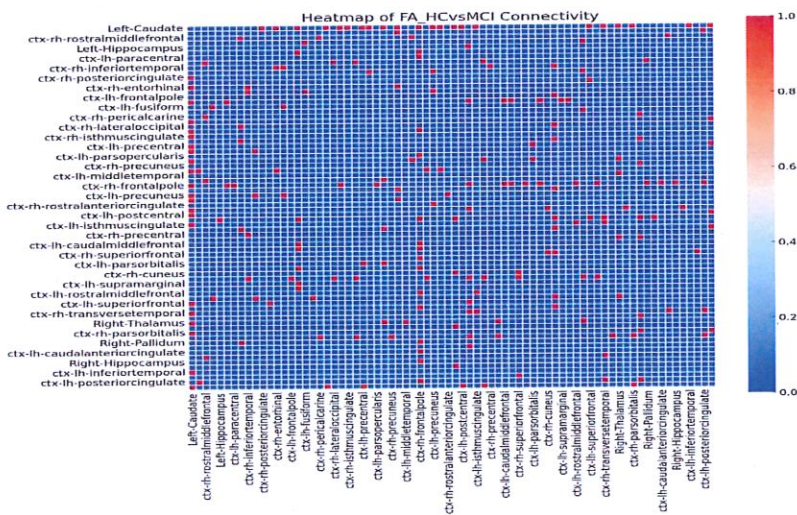


Хит-мапа на FA-конектом меѓу контролна група и ПБ-без ЛКД.

Црвените полиња во одредени региони сугерираат на поголема разлика во поврзувањето меѓу соодветните региони, при споредба на КГ со група на ПБ-без ЛКД. Ова индицира дека регионите и врските означени со црвени полиња се со зачуван интегритет на белата маса или многу малку афектирани кај контролната група. **Сини полиња** имплицираат маларазлика во јачината на поврзување помеѓу паровите на региони, споредени меѓу групите.

Ова укажува на постоење на силни и широко распространети разлики во поврзувањето помеѓу здрави индивидуи и лица со ПБ-без ЛКД. Тоа сугерира дека пациентите со ПБ-без ЛКД покажуваат суптилни, но забележливи промени во поврзувањето, во споредба со контролната група. Мерката фракциона анизотропија (FA) укажува на постоење на разлики во интегритетот на микроструктурата на белата маса на мозокот, што може да се однесува на суптилни промени во поврзаноста на мозокот.

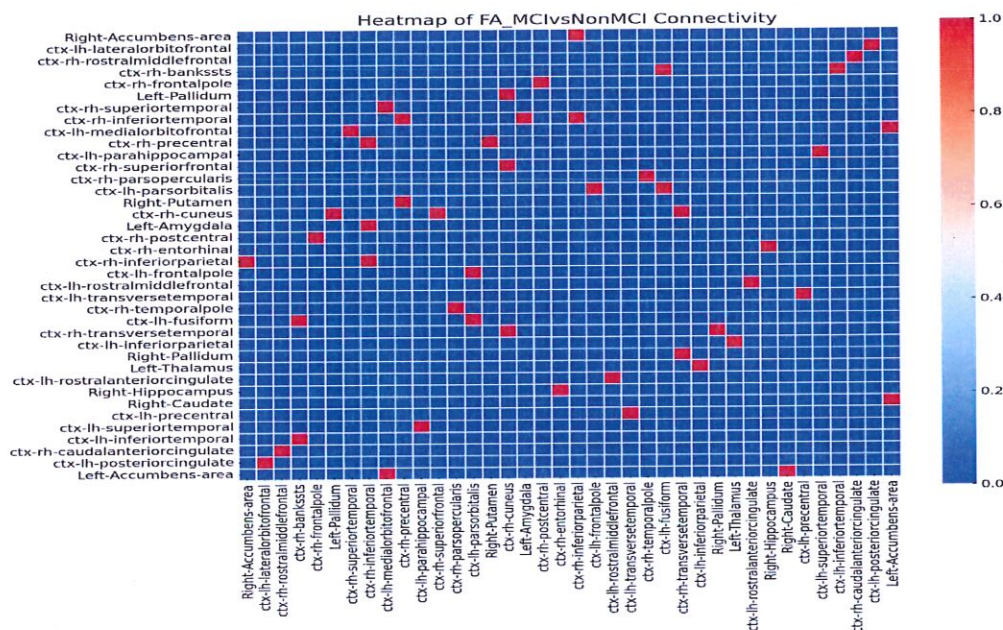
б) контролна група (КГ) споредено со ПБ-ЛКД: (група со 37 значајни р-вредности <0,05, со средна р- вредност= 0,00325, која сеуште е многу ниска)



Хит-мапа на FA-конектом меѓу контролна група и ПБ-ЛКД

Ова укажува на постоење на значителни разлики во поврзувањето помеѓу двете групи, но помалку во споредба меѓу контролна група и ПБ-безЛКД. ЛКД типично е преодна фаза помеѓу нормално стареење и демнција, така што овие резултати би сугерирале дека промените во структурата на мозочното поврзување се веќе евидентни кај пациенти со ПБ-ЛКД. Фактот дека контролна група наспроти ПБ-ЛКД има помалку значајни разлики од контролна група споредено со ПБ-без ЛКД, може да укажува на хетерогеност во рамките на групата ПБ-ЛКД, каде што некои поединци се поблиску до нормална когниција, а други се поблиску до деменција.

в) ПБ-безЛКД споредено со ПБ-ЛКД (помалку значајни разлики, 13 р-вредности <0,05, со средна р-вредност 0,02548 (умерена).

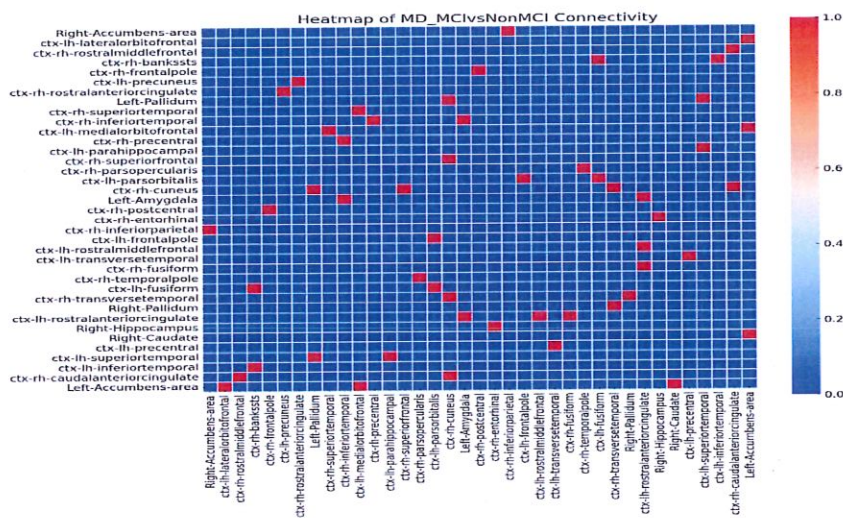


Хит-мапа на FA-конектом меѓу ПБ-без ЛКД и ПБ- ЛКД

Разликите помеѓу групите на ПБ-ЛКД и ПБ-без ЛКД се помалку изразени во споредба со контролна група и ПБ-безЛКД, како и помеѓу КГ и ПБ-ЛКД. Ова сугерира на тоа дека пациентите со ПБ-без ЛКД споделуваат некои сличности со пациентите од групата на ПБ-ЛКД во однос на структурната поврзаност. Преминот од ПБ-без ЛКД кон ПБ-ЛКД може да биде постепен, со преклопувачки профил во структурното поврзување.

2.MD-базирана анализа на структурен конектом

а)ПБ-безЛКД споредено со ПБ-ЛКД (сличен број на значајни разлики, 14 р-вредности <0,05, со средна р-вредност 0,02275 (умерена)).

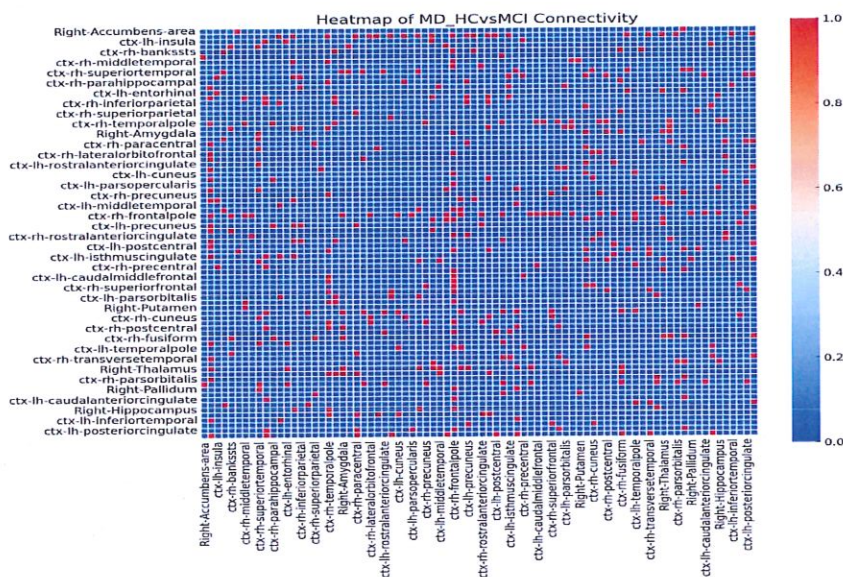


Хит мапа на MD-базиран структурен конектом помеѓу ПБ-без ЛКД и ПБ- ЛКД

Мерката за средна дифузивност доловува различни својства на белата материја во споредба со FA. Со оглед на тоа дека разликите помеѓу ПБ-ЛКД и ПБ-безЛКД, се пронајдени и со користење на FA и на MD, сугерира на тоа дека и микроструктурниот интегритет и абнормалностите во дифузијата, придонесуваат за промени во мозокот кај пациентите со ПБ-ЛКД, во смисла на ослабена конкеција помеѓу различни региони.

б) контролна група (НС) споредено со ПБ-безЛКДи контролна група (НС) споредено со ПБ-ЛКД:

Овие споредби не дадоа сигнификанти разлики, што сугерира на тоа дека промените засновани врз MD се или помалку чувствителни на раните промени во структурното поврзување, или постојат повеќе варијабли помеѓу индивидуите, или доловени се различни микроструктурни аспекти кои не се разликуваат значително во оваа фаза.



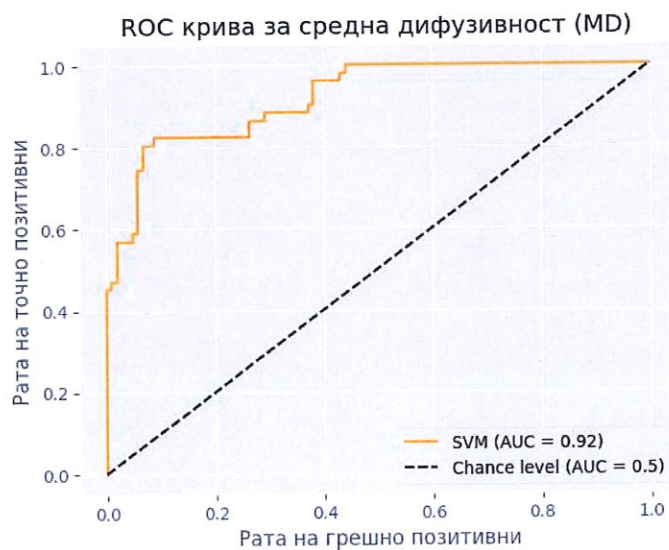
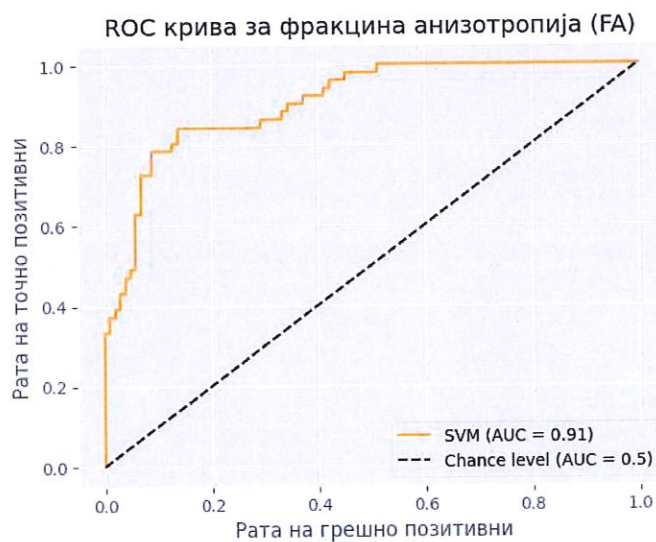
Оттука, може да се заклучи дека:

1. Структурното поврзување базирано врз FA, покажува силни и широко распространети структурни промени и кај пациентите со ПБ-ЛКД и кај пациентите со ПБ-безЛКД, споредено со контролната група. Ова укажува на тоа дека интегритетот на белата маса е променет во раните фази од ова заболување. Најзначајни разлики се гледаат споредено меѓу КГ и групите на ПБ-без ЛКД и ПБ-ЛКД, што може дасугерира на тоа дека поширок спектар на мозочни промени има кај лицата со ПБ-безЛКД.
2. Разликите меѓу ПБ-безЛКД и ПБ-ЛКД постојат, но се помалку изразени. Некои поединци кои не се ПБ-ЛКД, може да покажат рани прекини во поврзувањето слични на тие кај ПБ-ЛКД. Ова може да значи преклопување помеѓу “здроаво стареење” и рните фази на деменција.
3. Структурното поврзување базирано врз MD, открива некои разлики кои не се толку изразени како кај FA. Ова оди во прилог на тоа дека FA може дабиде почувствителен биомаркер за раните промени на белата маса при когнитивен пад.

Анализа на ROC крива

Анализата на ROC крива е направена со помош на алатката Support Vector Machine, како дел од машинско учење, а се со цел да се процени капацитетот на графовите мерки, ФА и МД, за диференцирање помеѓу групите на ПБ-без ЛКД и ПБ-ЛКД.

Просечните вредности на ФА и МД, овозможуваат диференцирање на пациентите со ПБ-ЛКД со ПБ-безЛКД, со добра точност (ареа под ROCкривата со вкратена валидација (AUC)= 0,91 за ФА и AUC=0.92 за МД.



ROC Крива и AUC (Area Under the Curve):

- ROC кривата е графички приказ на односот меѓу специфичноста и осетливоста на Фракционата анизотропија и Средната дифузивност.
- AUC вредностите кои се добиени (0.91 за ФА и 0.92 за МД) укажуваат на многу добра способност на биомаркерите да дискриминираат меѓу двете групи пациенти.
- Високите AUC вредности покажуваат дека овие мерки (ФА и МД) може да бидат корисни алатки во клиничката практика за помош во диференцирањето на подтипови на Паркинсонова болест, што може да води кон поспецифични третмани и подобро разбирање на прогресијата на болеста.

Анализа на значајни региони од интерес кај структурни мрежни графови мерки:

Коефициент на групирање

- **HC vs PD- MCI:**
- Left precuneus ($p = 0.00700901953$)
- Left-Thalamus ($p = 9.55953723e-06$)
- Left-Caudate ($p = 1.2395223e-10$)
- Left-Amygdala ($p = 0.000655636001$)
- Right supramarginal ($p = 2.66033264e-20$)
- Right superiorfrontal ($p = 7.08748328e-12$)
- Right superiorparietal ($p = 1.02764398e-06$)
- Right superiortemporal ($p = 2.97689042e-05$)
- Right frontal pole ($p = 0.000000..$)
- Right temporal pole ($p = 0.000001028$)
- Right transverse temporal ($p = 0.000029769$)

HC vs PD non-MCI:

- Left parahippocampal ($p = 0.01098218$)
- Left frontalpole ($p = 0.03857801$)

- Right bankssts ($p = 0.04935815$)
- Right entorhinal ($p = 0.04817717$)
- Right lateralorbitofrontal ($p = 0.00173997$)

PD- MCI vs PD- non-MCI:

- Left parahippocampal ($p = 0.00109275$)
- Right entorhinal ($p = 0.02417259$)
- Right lateralorbitofrontal ($p = 0.00741976$)
-

Ефикасност на мрежа

HC vs PD- MCI:

- Left isthmuscingulate ($p = 0.0111918063$)
- Left-Thalamus ($p = 0.000453629604$)
- Left-Caudate ($p = 0.00112222406$)
- Right caudalmiddlefrontal ($p = 0.000736419769$)
- Right supramarginal ($p = 9.04144232e-11$)
- Right superiorfrontal ($p = 1.47339763e-05$)

HC vs PD non-MCI:

- Left isthmuscingulate ($p = 0.00882365491$)
- Left-Thalamus ($p = 8.77053264e-06$)
- Left-Caudate ($p = 1.53981149e-06$)
- Right-Thalamus ($p = 0.0209903399$)
- Right-Accumbens-area ($p = 0.0379682393$)
- Right caudalmiddlefrontal ($p = 0.00175829969$)
- Right lateralorbitofrontal ($p = 0.0388428177$)
- Right supramarginal ($p = 1.48230833e-20$)
- Right superiorfrontal ($p = 2.06622947e-09$)
- Right superiorparietal ($p = 7.86717948e-05$)
- Right superiortemporal ($p = 0.00230709056$)

PD-MCI vs PD non-MCI:

- Right entorhinal ($p = 0.03842198$)

Јачина на нодус

- **HC vs PD- MCI:**

- Left isthmuscingulate ($p = 0.0032500538$)
- Left parahippocampal ($p = 0.019283092$)
- Left precuneus ($p = 0.00962300758$)
- Left superiorfrontal ($p = 0.0389497894$)
- Left supramarginal ($p = 0.048501059$)
- Left-Caudate ($p = 8.32667369e-09$)
- Left-Pallidum ($p = 0.000431789603$)
- Left-Amygdala ($p = 1.0916502e-05$)
- Left-Accumbens-area ($p = 0.0139714584$)
- Right-Thalamus ($p = 1.23138222e-05$)
- Right entorhinal ($p = 0.0214094648$)
- Right inferiorparietal ($p = 0.018613159$)
- Right paracentral ($p = 0.00734343909$)
- Right supramarginal ($p = 9.04144232e-11$)
- Right superiorfrontal ($p = 0.00117634209$)
- Right superiorparietal ($p = 0.0389497894$)

- **HC vs PD- non-MCI:**

- Left isthmuscingulate ($p = 0.000246866547$)
- Left medialorbitofrontal ($p = 0.0430630293$)
- Left posteriorcingulate ($p = 0.0117281424$)
- Left precuneus ($p = 0.00714257446$)
- Left-Caudate ($p = 1.75117799e-14$)
- Left-Pallidum ($p = 0.00146791876$)
- Left-Amygdala ($p = 1.93194313e-06$)
- Left-Accumbens-area ($p = 0.0316382174$)
- Right-Thalamus ($p = 4.13870308e-07$)
- Right caudalmiddlefrontal ($p = 0.0101533732$)
- Right cuneus ($p = 0.0316369657$)
- Right entorhinal ($p = 0.00637430156$)

- Right paracentral ($p = 0.00128769427$)
- Right supramarginal ($p = 2.83521221e-20$)
- Right superiorfrontal ($p = 5.13616995e-05$)
- Right superiorparietal ($p = 0.000583970292$)
- Right superiortemporal ($p = 1.47416651e-05$)
- **PD-MCI vs PD-non-MCI:**
- Left bankssts ($p = 0.01599027$)
- Left parahippocampal ($p = 0.00140672$)
- Left parsorbitalis ($p = 0.02111273$)
- Left superiorfrontal ($p = 0.00765145$)
- Left supramarginal ($p = 0.03857801$)
- Left-Accumbens-area ($p = 0.03228352$)
- Right bankssts ($p = 0.02986811$)
- Right entorhinal ($p = 0.04817717$)
- Right lateralorbitofrontal ($p = 0.06704723$)
- Right medialorbitofrontal ($p = 0.03576295$)

Овие резултати сугерираат дека постојат разлики во структурната поврзаност помеѓу контролната група, ПБ-ЛКД и ПБ-безЛКД, со варијации и во специфичните регионални врски и во глобалните графови мрежни мерки.

• Коефициент на групирање

Групирањето се однесува на степенот до кој јазлите (т.е. мозочните региони) имаат тенденција да се групираат заедно, формирајќи локални групи во една поголема мрежа. Високиот степен на групирање кај пациенти со ПБ-ЛКД наспроти КГ, во региони како што се *precuneus*, *thalamus sin.*, *nuc. caudatus sin.*, *amygdala sin.*, како и повеќе региони од десна хемисфера (супрамаргинални париеални региони и супериорни фронтални

региони), сугерира на тоа дека овие области може да ги задржат или да развијат построги локани мрежи, бидејќи нивното когнитивно оштетување почнува да се развива. Ова може да биде компензаторен механизам или знак за патолошки промени кои влијаат на тоа како невроните комуницираат меѓусебно на локално ниво.

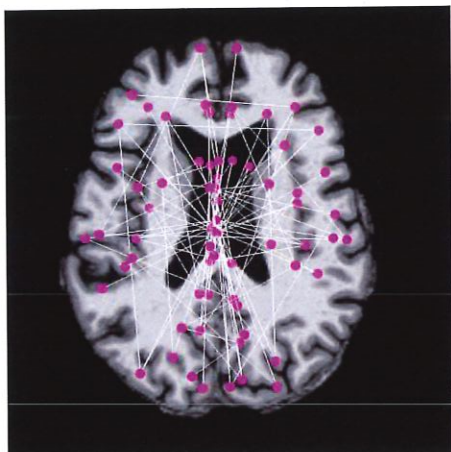
- **Ефикасност на мрежа**

Ефикасноста ја мери ефективната на преносот на информации во мрежата. Се гледа колку брзо и директно информациите се пренесуваат преку мрежата. Присуството на значајни разлики меѓу КГ наспроти ПБ-ЛКД и КГ споредено со ПБ-без ЛКД (значајни разлики во *isthmus cinguli sin.*, *thalamus bil.*, *nucleus caudatus*), сугерираат на промени во начинот на кој овие региони комуницираат во мрежата кај пациентите со ПБ-ЛКД. Намалената ефикасност може да укаже на нарушување во нормалните когнитивни процеси, што е критично за разбирање на прогресијата на когнитивниот пад.

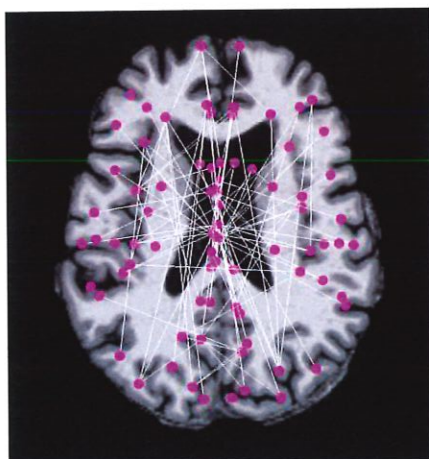
- **Јачина на нодус**

Јачината на нодусот во мрежен контекст се однесува на просечната сума на врски поврзани со еден јазол. Оваа мерка може да ја одрази робусноста или ранливоста на регионалното поврзување. Променливата јачина на нодуси помеѓу групите (*pr.isthmus c.sing.*, *gyrus parahypocampalis sin.*, *gyrus frontalis sup.dex.*), сугерира на различни степени на промени во поврзувањето. Левото каудално јадро, покажува значителни разлики во јачината споредено помеѓу КГ и ПБ-ЛКД, како и КГ споредено со ПБ-без ЛКД, што може да укажува на неговата клучна улога во когнитивното процесирање и неговата ранливост во когнитивниот пад.

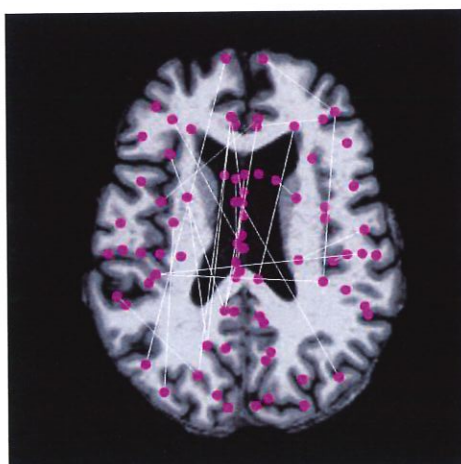
Земено генерално, разликите се поизразени помеѓу контролната група и останатите две групи, додека помалку значајни разлики се забележани помеѓу ПБ-ЛКД и ПБ-без ЛКД.



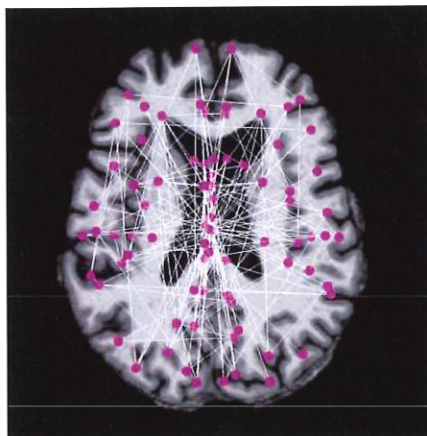
Сл. 10.2. 1 FA HC vs PD-non MCI



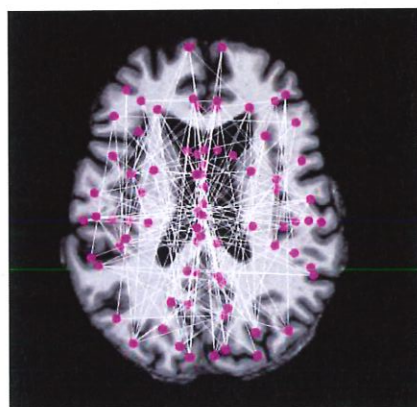
Сл.10.2.2FA HC vs PD-MCI



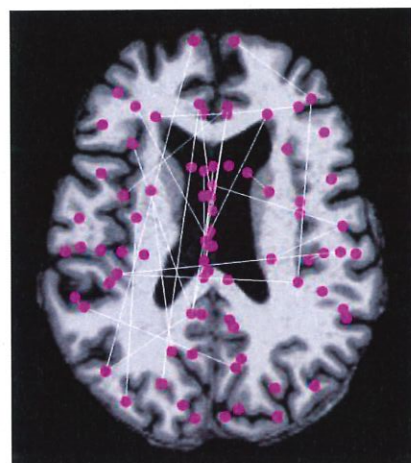
Сл.10.2.3FA PD-non MCI vs PD –MCI



Сл.10.2.4 MDHC vs PD-non MCI



Сл.10.2.5. MD HC vs PD-MCI



Сл.10.2.6. MD PD- non MCI vs PD-MCI

Афектирани структурни врски (намалени вредности на ФА или зголемени вредности на МД) кај пациенти со ПБ-ЛКД, споредено со здрави индивидуи и пациенти со ПБ-безЛКД

10.3. Резултати од анализа на функционални мозочни конектоми

Анализата на податоците добиени од rs-fMRI открива различни модели на функционална поврзаност помеѓу контролна група, пациенти со ПБ-без ЛКД и пациенти со ПБ-ЛКД. Mann-Whitney U-тестот беше користен за да се споредат мрежните мерки помеѓу групите. Базата на податоци содржи р-вредности за различни региони на мозокот поврзани со различни мрежни мерки (коефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус). Значителни разлики ($p < 0,05$), во мерките за функционална поврзаност, следуваат во прилог.

(табеларно прикажување на резултатите од функционалната поврзаност се во додаток 3)

Разлики во функционална поврзаност:

Контролна група vs ПБ-без ЛКД

- **Левиот прецентрален гирус поврзан со левото јадро- globus pallidum:** го истакнува изменетото поврзување на моторната мрежа кај субјекти кои немаат когнитивен пад.

Прецентралниот гирус и globus pallidum функционираат заедно во регулирањето на моторните функции. Прецентралниот гирус ја започнува моторната активност, додека globus pallidum помага во координацијата и контрола на движењата. Ослабената врска меѓу овие две области може да укаже на проблеми со контролата на движењата, како што се пореметувања во координацијата, спастичност, или нарушена флексибилност на движењата.

- **Десниот isthmus cingulate со левото јадро-globus pallidum,** исто така ги рефлектира нарушените лимбично-стријатални врски.

Isthmus cingulate е поврзан со емоционалната регулација, внимание и когнитивни функции, додека **globus pallidum** е поврзан со моторната контрола и координација. Кога

овие две области не комуницираат ефективно, може да се наруши не само моторната функција, туку и когнитивната и емоционалната координација.

Кај пациенти со ПБ нарушена комуникација помеѓу овие региони, ќе доведе до, покрај моторни нарушувања, појава на депресивни симптоми, анксиозност и нарушувања во мотивацијата.

Контролна група vs ПБ-ЛКД

- Намалената поврзаност помеѓу левиот латерален орбитофронтален кортекс и десниот долен париетален кортекс , укажува на нарушена интеграција на егзекутивната способност и спацијалната когниција.

Орбитофронтален кортекс (OFC): Овој регион е дел од фронталниот кортекс и игра клучна улога во социјалното и емоционално процесирање, како и во формирањето на мотивацијата за одредени дејства. Овој регион е многу важен за **егзекутивните функции**, кои вклучуваат одлучување, контрола на импулси, и адаптирање на однесувањето врз основа на принципот “награди или казни”.

Долен париетален кортекс(DPC): е вклучен во процеси како што се просторна свест, ориентација во просторот.

Нарушената комуникација помеѓу овие два региона може да предизвика недостаток на когнитивна флексибилност, што значи дека пациентите можат да имаат потешкотии во адаптирање на своето однесување во одговор на променливи околности или нови информации. Ова може да доведе до погрешни процени или погрешни одлуки, особено во контекст на социјални ситуации или животни одлуки.

- Посилна поврзаност помеѓу **левиот супериорен париетален кортекс и десниот таламус**, укажува на компензаторна таламокортикална комуникација.

Левиот супериорен париетален кортекс (SPL): Овој регион на париеталниот кортекс е важен за просторната ориентација, внимание и интеграција на сензорни информации. SPL игра важна улога во обработката на визуелни и сензорни информации од.

SPL е тесно поврзан со вниманието и моторната координација, и се вклучува во просторни задачи, решавање проблеми и извршни функции.

Таламус: Таламусот е централна структура која служи како прелистувач за сензорни информации, прима информации од различни делови на телото и ги пренесува до соодветните мозочни региони за понатамошна обработка. Таламусот има и клучна улога во моторната контрола и регулација на вниманието. Тој е важен за интеграција на сензорните и моторните патишта, како и за одржување на интегритетот на извршните функции и регулирање на нивото на свест.

Зголемената поврзаност може да биде резултат на компензациски механизми во мозокот. Во контекст на Паркинсонова болест, кога постои дегенерација на допаминергичните патишта, мозокот може да се обиде да го компензира овој недостаток преку зголемена активност и поврзаност помеѓу другите региони, како што се SPL и таламусот.

ПБ-ЛКД vs ПБ-безЛКД:

Региони од интерес:

- Десниот долен темпорален кортекс споен со десниот *isthmus cingularis* ,

Десен темпорален кортекс: Овој регион е вклучен во различни когнитивни функции, вклучувајќи обработка на меморијата, јазикот и емоционалната регулација. Тој игра улога во аудитивната обработка и исто така е важен за интегрирање на сензорни информации и формирање на долгорочни сеќавања.

Десен Isthmus Cinguli (дел од Cingulate Cortex): Цингулатниот кортекс, особено неговиот истмусен дел, е вклучен во емоционалната регулација, донесувањето на одлуки, вниманието и меморијата.

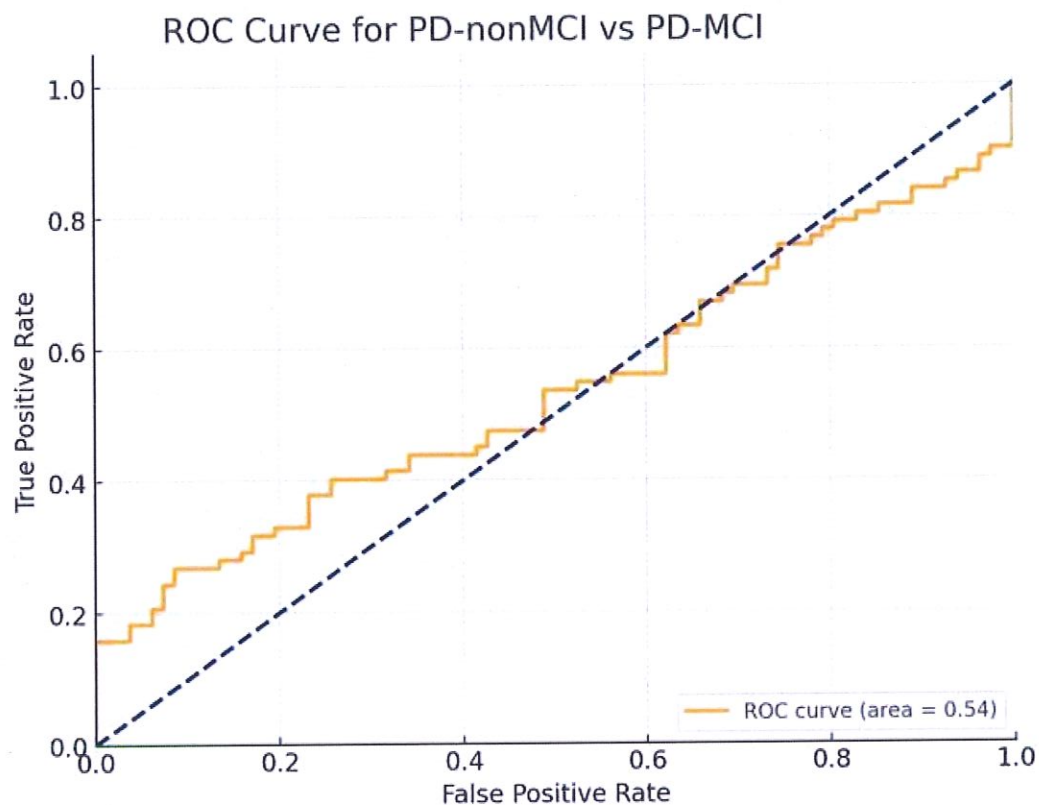
Врската помеѓу темпоралниот кортекс и цингуларниот гирус кај пациенти со ПБ-ЛКД, ќе доведе до засегање на меморијата, емоционалната регулација и извршната функција.

- **Средниот фронтален гирус и precuneus**, што ќе придонесе за фронтопариетална дисрегулација.

Средниот фронтален гирус (MFG): Овој регион во фронталниот лобус е важен за високи когнитивни функции како што се внимание, извршни функции (планирање, одлучување), работна меморија и контрола на импулсите. Тој е одговорен за способноста за решавање проблеми и како и за извршните задачи, кои бараат активно размислување.

Precuneus: Овој регион е дел од париеталниот лобус и игра важна улога во проценката на пространствени задачи, меморијата, само-рефлексијата и свесноста. Precuneus е дел од „default mode network“(DMN), што е мрежа на мозокот која е активна кога не сме фокусирани на надворешни задачи, туку кога размислуваме за себе или ги процесираме претходните искуства.

Ослабената врска помеѓу MFG и precuneus кај пациенти со ПБ-ЛКД, може да се одрази во нарушувања во когнитивните функции, кои се тесно поврзани со вниманието, работната меморија и самосвеста.

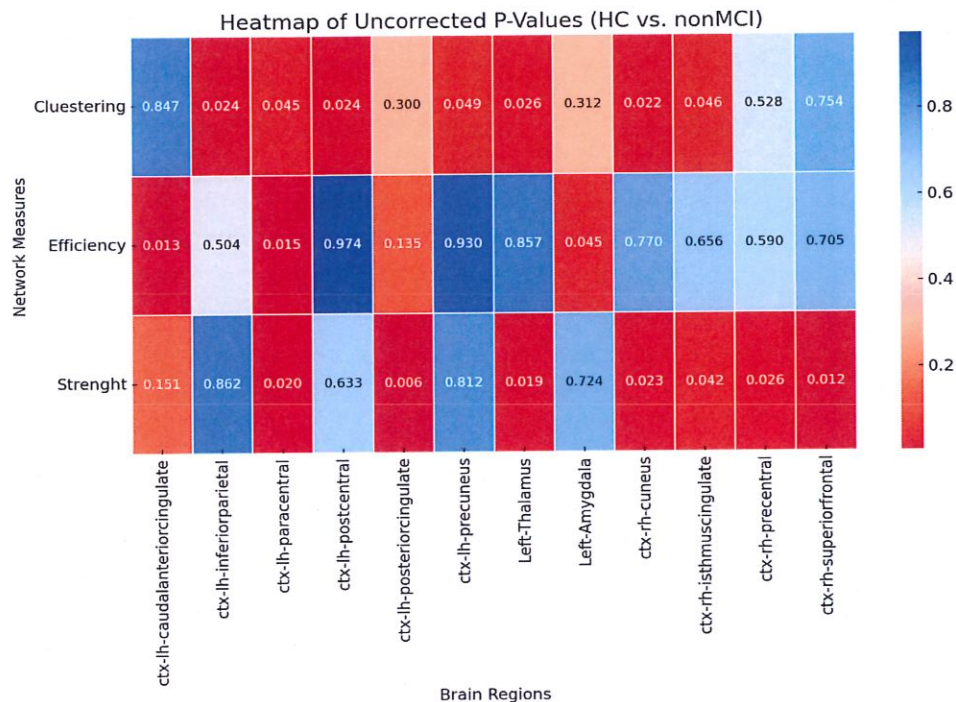


Кривата ROC за диференцирање помеѓу ПБ-без ЛКД и ПБ-ЛКД, поврзано со функционалните конектоми. Кривата и површината под кривата (AUC) од 0,536 обезбедуваат визуелна претстава за умерената способност на функционалните конектоми во предвидување на моделот и диференцирање на двете состојби.

Анализа на функционални мрежни мерки:

Контролна група vs ПБ-без ЛКД

- **Коефициент на групирање:**
 - *Inferior Parietal* (L): $p = 0.024$
 - *Paracentral Lobule* (L): $p = 0.045$
 - *Postcentral Gyrus* (L): $p = 0.024$
 - *Precuneus* (L): $p = 0.049$
 - *Thalamus* (L): $p = 0.026$
 - *Cuneus* (R): $p = 0.022$
 - *Isthmus Cingulate* (R): $p = 0.046$
 -
- **Ефикасност на мрежа:**
 - *Caudal Anterior Cingulate* (L): $p = 0.013$
 - *Paracentral Lobule* (L): $p = 0.015$
 - *Amygdala* (L): $p = 0.045$
 -
- **Јачина на нодус:**
 - *Paracentral Lobule* (L): $p = 0.020$
 - *Posterior Cingulate* (L): **$p = 0.006$** (Highly significant)
 - *Thalamus* (L): $p = 0.019$
 - *Cuneus* (R): $p = 0.023$
 - *Isthmus Cingulate* (R): $p = 0.042$
 - *Precentral Gyrus* (R): $p = 0.026$
 - *Superior Frontal* (R): $p = 0.012$



1. Left Hemisphere

- **Inferior Parietal** (*Clustering*: $p = 0.0236$)
- **Paracentral** (*Clustering*: $p = 0.0449$, *Strength*: $p = 0.0205$)
- **Postcentral** (*Clustering*: $p = 0.0240$)
- **Posterior Cingulate** (*Strength*: $p = 0.0056$)
- **Precuneus** (*Clustering*: $p = 0.0489$)
- **Thalamus** (*Clustering*: $p = 0.0258$, *Strength*: $p = 0.0194$)
- **Amygdala** (*Efficiency*: $p = 0.0445$)

2. Right Hemisphere

- **Cuneus** (*Clustering*: $p = 0.0219$, *Strength*: $p = 0.0233$)
- **Isthmus Cingulate** (*Clustering*: $p = 0.0456$, *Strength*: $p = 0.0422$)
- **Precentral** (*Strength*: $p = 0.0260$)
- **Superior Frontal** (*Strength*: $p = 0.0124$)

Интерпретација (региони со сигнификантно значајни разлики помеѓу групите):

- **Заден цингуларн кортекс** е одговорен за меморија и општа когнитивна функција
- **Precuneus** е вклучен во когнитивни задачи од висок степен
- **Thalamus** и **Amygdala** играат клучна улога во процесирање на емоциите и сензорна интеграција.
- **Precentral and Postcentral gyri** вклучени во моторни функции, исто така покажуваат ниски p -вредности.

Контролна група vs ПБ-ЛКД

- **Коефициент на групирање:**

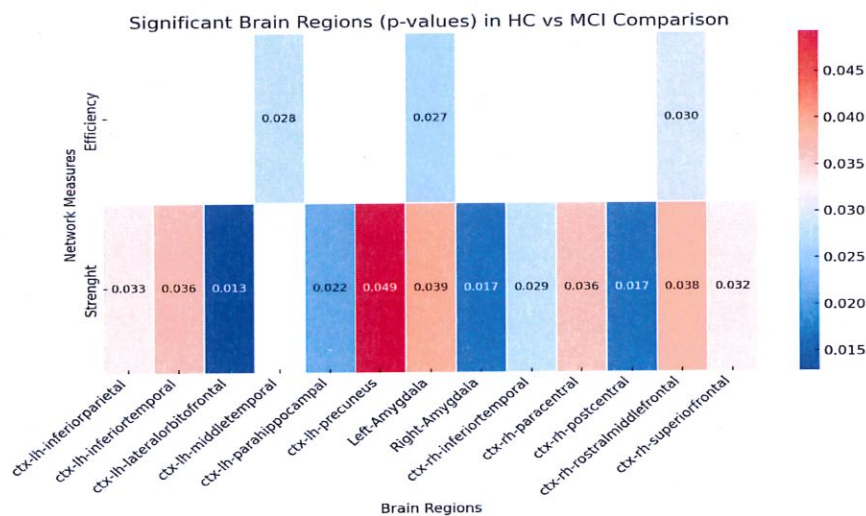
- *Precuneus* (L): $p = 0.018$
- *Superior Frontal* (L): $p = 0.014$
- *Thalamus* (L): $p = 0.018$
- *Amygdala* (L): $p = 0.018$
- *Thalamus* (R): $p = 0.039$
- *Amygdala* (R): $p = 0.016$
- *Parahippocampal* (R): $p = 0.040$
- *Superior Frontal* (R): $p = 0.045$
-

- **Ефикасност на мрежа:**

- *Middle Temporal* (L): $p = 0.028$
- *Amygdala* (L): $p = 0.027$
- *Rostral Middle Frontal* (R): $p = 0.030$

- **Јачина на нодус:**

- *Inferior Parietal* (L): $p = 0.033$
- *Inferior Temporal* (L): $p = 0.036$
- *Lateral Orbitofrontal* (L): **$p = 0.013$** (Highly significant)
- *Parahippocampal* (L): $p = 0.022$
- *Precuneus* (L): $p = 0.049$
- *Amygdala* (L): $p = 0.039$
- *Amygdala* (R): $p = 0.017$
- *Inferior Temporal* (R): $p = 0.029$
- *Paracentral Lobule* (R): $p = 0.036$
- *Postcentral Gyrus* (R): $p = 0.017$
- *Rostral Middle Frontal* (R): $p = 0.038$
- *Superior Frontal* (R): $p = 0.032$



Интерпретација:

- **Темпоралниот лобус** е силно погоден (инфериорен и среден темпорален гирус, парахипокампален кортекс), што оди во прилог на влијанието на овие региони во засегање на меморијата.
- **Обете амигдали** покажуваат промени, што укажува на потенцијални рани емоционални промени и нарушувања поврзани со меморијата.
- **Фронталните и париеталните региони (супериорен фронтален кортекс, орбитофронтален и прекунеус)** исто така трпат промени, што сугерира на засегање на егzekутивната функција и вниманието кај пациентите со ПБ-ЛКД.
- **Некои сензорни региони (постцентрален гирус),** исто така се погодени, што укажува на рани промени во сензорната интеграција.

- **Ефикасност**

Нискиот број на значајни разлики сугерира дека глобалната ефикасност на мрежата е релативно зачувана помеѓу КГ и ПБ-ЛКД. Ова укажува на тоа дека севкупниот когнитивен капацитет на мозочната мрежа може сепак да се одржува во раната фаза кај ПБ-ЛКД.

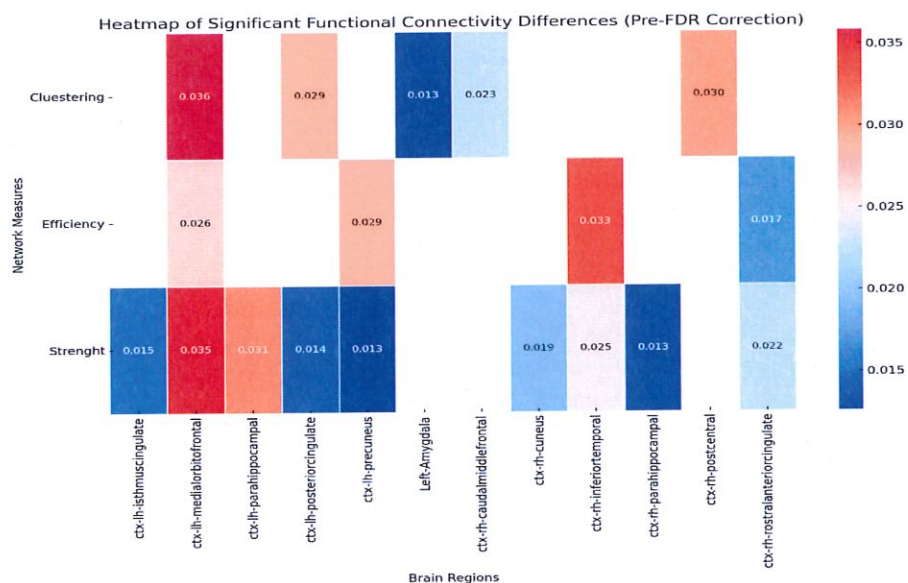
- **Јачина на нодус**

Поголем број на значајни разлики укажува на тоа дека лесниот когнитивен пад влијае на поврзувањето во повеќето мозочни региони. Ова укажува на ослабени функционални врски поради раните невродегенеративни промени. Во лев хипокампус се регистрираше намалена јачина на поврзување ($p=0.0126$), што се усогласува со редукцијата на меморија кај пациенти со ЛКД. Во десен супериорен фронтален кортекс се регистрираше зголемена јачина на регионот, најверојатно како компензаторна префронтална активација.

- **Коефициент на групирање**- повеќе може да даде увид во локализираните прекини на мрежата кај пациенти со ПБ-ЛКД.

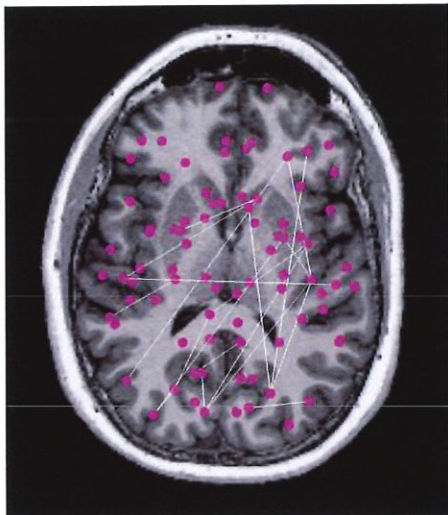
ПБ-ЛКД vs ПБ-безЛКД:

- **Коефициент на групирање:**
 - *Medial Orbitofrontal* (L): $p = 0.036$
 - *Posterior Cingulate* (L): $p = 0.029$
 - *Amygdala* (L): $p = 0.013$
 - *Caudal Middle Frontal* (R): $p = 0.023$
 - *Postcentral Gyrus* (R): $p = 0.030$
 -
- **Ефикасност на мрежа:**
 - *Medial Orbitofrontal* (L): $p = 0.026$
 - *Precuneus* (L): $p = 0.029$
 - *Inferior Temporal* (R): $p = 0.033$
 - *Rostral Anterior Cingulate* (R): $p = 0.017$
 -
- **Јачина на подус:**
 - *Isthmus Cingulate* (L): $p = 0.015$
 - *Medial Orbitofrontal* (L): $p = 0.035$
 - *Parahippocampal* (L): $p = 0.031$
 - *Posterior Cingulate* (L): $p = 0.014$
 - *Precuneus* (L): $p = 0.013$
 - *Cuneus* (R): $p = 0.019$
 - *Inferior Temporal* (R): $p = 0.025$
 - *Parahippocampal* (R): $p = 0.013$
 - *Rostral Anterior Cingulate* (R): $p = 0.022$

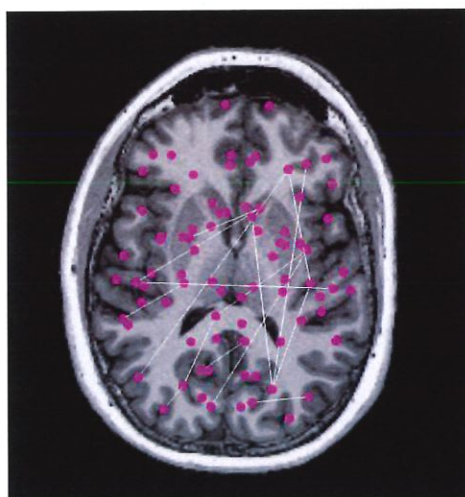


Интерпретација:

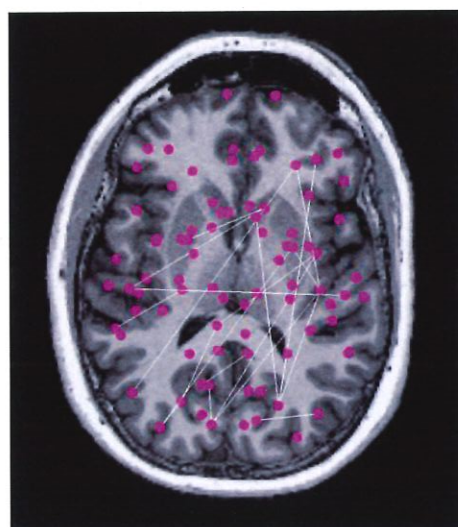
- **Gyrus parahypocampalis, amygdala:** овие региони се клучни за меморија и обработка на емоции
- **Cortex cingularis (истмус и рострален дел)** кои се вклучени во контрола на глобалните когнитивните процеси и емоциите. Нарушувања во оваа област се одговорни за нарушено внимание и нарушена егзекутивна функција кај пациентите со ПБ-ЛКД.
- **Орбитофронтален кортекс-** игра улога во носењето одлуки и социјалното однесување. Промените во мрежната поврзаност во овој регион придонсуваат за когнитивен пад и промени во социјалното однесување.
- **Инфериорен темпорален кортекс** како регион кој е одговорен за визуелна меморија и препознавање. Со оштетувања во овој регион се јавуваат раните знаци на деменција.



Сл.10.3.1 FC HC vs PD-non MCI



Сл.10.3.2 FC HC vs PD-MCI



Сл. 10.3.3. FC PD-non MCI vs PD-MCI

10.4. Корелациони анализи

Корелација беше направена помеѓу функционален и структурен конектом, како и меѓу конектомите и когнитивните скорови. Од направената анализа, се дојде до следниве обсервации:

1. Структурна-функционална корелација

Постои силна корелација помеѓу промените во структурните и функционалните конектоми, особено кај пациентите со ПБ-ЛКД. Регионите кои покажуваат сигнификантни разлики и кај ФА/МД конектомите и кај функционалните конектоми се **супериорен фронтален кортекс, precuneus, thalamus**.

2. Структурни-когнитивни корелации:

Широко распространетите структурни промени обсервирани кај пациенти со ПБ-ЛКД, корелираат со нивните пониски когнитивни скорови, особено во **ММСЕ, визуоспацијална когниција внимание и егзекутивна функција**. Помалите структурни промени кај пациенти со ПБ-без ЛКД се во корелација со **релативно зачувани когнитивни капацитети** споредено со пациентите со ПБ-ЛКД.

3. Функционални -когнитивни корелации

Промените виден во функционалното поврзување обсервирано кај пациенти со ПБ-ЛКД корелираат со нивните пониски когнитивни скорови, особено во домените на **внимание и егзекутивна функција**. Релативно зачуваната функционална поврзаност регистрирана кај пациенти со ПБ-без ЛКД со во корелација со нивните подобри когнитивни скорови, споредено со пациентите со ПБ-ЛКД.

4. Специфични региони од функционалните и структурните конектоми имаат силна корелација со когнитивните скорови

- **Визуелни и субкортикални региони** (визуелен кортекс, субкортекс и длабоки сиви јадра) покажаа висок степен на структурно-функционална корелација
- **Соматомоторна мрежа**- со најсилна структурно-функционална корелација

- **Фронтотопариетална мрежа и ДМ мрежа** со силна корелација, што предвидува индивидуални разлики во глобалниот когнитивен капацитет.

5. Корелации во специфични мозочни региони

- **Инсула:** посилна функционална-структурна корелација во десна инсула, беше поврзано со повисоки скорови во тестот за глобална когниција
- **Среден цингуларен гирус и дополнителни моторни региони:** послаба корелација беше поврзано со повисоки скорови во тестот за глобална когнитивна проценка
- **Орбитофронтални региони:** функционално-структурната корелација покажа позитивна поврзаност со возраста во обата орбитофронтални региони.
- **Трансмодален кортекс:** приказ на поголема модуларна варијабилност низ структурните и функционалните слоеви на кортексот, одразувајќи ја кортикалната хиерархија и еволуција.
- **Субкортикални региони :** Субкортикалните области вклучувајќи ги **каудално јадро и таламусот**, покажаа значајни разлики во мерките за структурна и функционална поврзаност помеѓу здравите субјекти и лицата со ПБ-ЛКД.

Оттука може да се заклучи дека корелацијата помеѓу функционалните и структурните конектоми и когнитивните резултати, е најсилна во регионите поврзани со когнитивни функции од повисок ред, како што се фронтотопариетална мрежа и стандардна мрежа, како и во областите клучни за сензорна обработка на податоци и моторна контрола, како што се визуелните и соматомоторните мрежи. Интензитетот и природата на овие корелации варираат во зависност од специфичниот когнитивен домен кој се проценува.

11. Дискусија

Примарната цел на оваа студија беше да се направи анализа на мозочниот функционален конектом кај пациенти со Паркинсонова болест со ЛКД, во состојба на мирување. Дополнително сакавме да ја анализираме разликата во моделите на анатомска и функционална мозочна поврзаност помеѓу здрави субјекти земени како контролна група, пациентите со Паркинсонова болест со нормална когниција (ПБ-без ЛКД) и пациенти со Паркинсонова болест и лесен когнитивен дефицит (ПБ-ЛКД), како и односот помеѓу структурната и функционална поврзаност спореденос когнитивна состојба на овие субјекти.

Овие цели ги остваривме со помош на структурна и функционална неуроимиџинг анализа.

Во поново време, особено во последната декада, користењето на неуроимиџинг анализа постана “наука со интензивни податоци”, односно наука каде е потребен посебен пристап за научни истражувања. Овој пристап значително зависи од начинот на собирање податоци, управување, анализа и визуелизација на податоци. Овој метод се користи во сè повеќе области, вклучително и геномика, астрофизика и еколошки науки, каде што се генерираат и треба да се обработат огромни количини на податоци. Од друга страна, со ваквиот пристап на истражување, се создаваат бројни можности за научници од различни дисциплини како што се компјутерските науки, инженерството, математиката и статистиката, да дадат значаен придонес во неуронауката.

Човечкиот конектом е составен од мозочни области, нивните структурни врски и нивните функционални врски. Оваа мапа цели да обезбеди детално разбирање на тоа како различни делови од мозокот се поврзани и како соработуваат. Конектот може да се мери со различни техники за сликање, но магнетна резонанција (MRI) е најчесто користена алатка токму поради достапноста, неинвазивноста и добрата просторна резолуција. Мерено со МРИ може да се анализираат кортикални мозочни региони со приближно 1cm² простор, а кој содржи милиони од неврони. Структурните врски се долги фибер трактови кои се добиваат како резултат на движењето на водените молекули, мерено со помош на дифузиона МРИ. А функционалните врски се добиваат како резултат на синхронизираната мозочна активност мерено со помош на функционална МРИ.

Rs-fMRI е широко употребувана во дијагностицирањето на многу невродегенеративни заболувања. Алцхајмерова деменција, како најчест тип на деменции, а и другите типови на деменција, се голема област на истражување со фМРИ. Во студијата на Greicius и колеги, објавена во 2004 година (114), авторот се фокусира на активноста на мрежата во стандарден режим на работа (default-mode network - DMN) и објаснува како таа се разликува кај лица со Алцхајмерова деменција во споредба со здрави стари лица. Дополнително се идентификуваат специфичните промени во активноста на DMN кои можат да бидат индикатори за Алцхајмерова болест. Резултатите сугерираат дека оваа мрежа покажува зголемена активност кај здрави стари лица во споредба со пациенти со Алцхајмерова болест.

Многуневропсихијатриски заболувања се тема на анализа со помош на rs-fMRI. Студијата на Takamura и Hanakawa од 2017 година (115) истражува клиничката употребливост на функционална магнетна резонанца за идентификување на функционалните поврзаности во мозокот, за време на мирување, во контекст на бихејвиорални и когнитивни нарушувања, како што се депресија, биполарно расстројство и шизофренија.

Во текот на последните децении, rsfMRI е широко употребуван кај пациенти со Паркинсонова болест, со цел да се истражат промените на мозочните функционални конектоми. Сите студии обезбедуваат подлабоко разбирање за механизмите на самата болест, а и потенцијално влијаат на развојот на нови терапевтски стратегии за истата.

Мрежата на стандарден режим на работа (Default Mode Network, DMN), е најпопуларен таргет при анализа со rs-fMRI. DMN се смета дека е инволвирана во напредни когнитивни функции. Студијата на van Eimeren и колеги, објавена во 2009 година во списанието „Archives of Neurology“ (116), ја истражува дисфункцијата на DMN кај пациенти со Паркинсонова болест, преку функционална магнетна резонанца (fMRI). Дисфункција на оваа мрежа е асоцирано со пад на когнитивните функции кај пациентите со ПБ.

Во нашата студија, целта на истражувањето беше да се евалуираат промените во функционалната поврзаност на мозочните регии кај пациенти со ПБ со лесен когнитивен

пад, користејќи ја методата на функционална МР на мозок, во состојба на мирување (rs-fMRI). Притоа правејќи споредба со пациенти со ПБ со уреден когнитивен статус, како и здрави индивидуи земени како контролна група.

Анализата на податоците добиени од rs-fMRI во оваа студија открија различни модели на функционална поврзаност помеѓу контролна група, пациенти со ПБ-без ЛКД и пациенти со ПБ-ЛКД. Базата на податоци содржи мозочни региони од интерес од мрежата на стандарден режим, истите проценети според различни мрежни карактеристики (коефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус), како и издвојување на функционалните врски кои се од интерес, односно се од сигнификантна важност за диференцирање на групите помеѓу себе.

При споредбата на функционалните врски помеѓу здрави индивидуи со групата од пациенти со ПБ –без ЛКД, се покажа дека значителни разлики има во поврзаноста помеѓу неколку региони. Набљудуваните разлики во поврзаноста меѓу прецентралниот гирус и globus pallidum, особено кај ПБ пациентите без ЛКД, укажуваат на нарушување во регулирањето на моторните функции. Ова нарушување би можело да се користи како биомаркер за рана дијагностика на ПБ пред појава на јасни моторни симптоми. Истражувања покажаа дека промените во поврзаноста меѓу различни делови на мозокот, вклучувајќи ги и прецентралниот гирус и globus pallidum, може да се појават уште пред развојот на очигледните моторни симптоми при ПБ. На пример, студија објавена во *Journal of Parkinson's Disease*(117) покажа дека дисфункцијата во базалните ганглии, што вклучува и globus pallidum, е веќе присутна во рани фази на ПБ и е поврзана со субтилни моторни нарушувања.

Емоционални и когнитивни промени поврзани со лимбичната мрежа, особено откритието за алтерираната поврзаност меѓу isthmus cingulate и globus pallidum, укажува на врските кои влијаат врз емоционалната стабилност и когнитивните функции. Поточно оваа поврзаност би можела да објасни зошто некои пациенти со ПБ развиваат депресија и анксиозност. Во студија објавена во 2015 година, во *Neurology*(118), истражувани се невроанатомските корелати на депресијата во контекст на Паркинсонова болест. Притоа покажани се алтерациите во поврзаноста помеѓу цингулатниот кортекс и други области на

лимбичната мрежа, вклучувајќи ги и глобус палидум и други базални ганглии, на што се должи поголемата инциденца на депресивни расположенија кај пациентите со ПБ.

Во споредбата меѓу ПБ со и без ЛКД, се покажува дека ЛКД значајно влијае на структурниот и функционалниот интегритет на мозокот, особено во области поврзани со високи когнитивни функции.

Од особено значање при споредба на овие две групи, има врската помеѓу левиот латерален орбитофронтален кортекс и десниот долен париетален кортекс. Истата врска укажува на нарушена интеграција на егzekутивната способност и спацијалната когниција.

Во студијата на Ptak, R., 2012(119), "The frontoparietal attention network of the human brain: Action, saliency, and a priority map of the environment." Neuroscientist, се покажа функционалната поврзаност помеѓу фронталните и париеталните области во контекст на вниманието и обработката на сензорни податоци, нудејќи увиди во тоа како дисфункцијата во овие мрежи може да влијае врз способноста во конкретните когнитивни домени.

Друга значајна конекција што го најавува отпочнувањето на когнитивните промени, е поврзаноста помеѓу десниот долен темпорален кортекс споен со десниот isthmus cingularis. Врската помеѓу темпоралниот кортекс и цингуларниот гирус кај пациенти со ПБ-ЛКД, ќе доведе до засагање на меморијата, емоционалната и бихејвиорална регулација, како и извршната функција.

Од друга страна, покрај намалената функција во одредени мозочни региони како и ослабената конекција помеѓу други, од особено значање е наодот кој укажува на зголемената поврзаност помеѓу одредени региони, конкретно кај пациентите со ПБ-ЛКД.

Во нашата студија се покажа засилена врска помеѓу *супериорниот париетален кортекс* и *таламусот*. Истите промени најверојатно се должат на компензаторни механизми кои се активираат како одговор на невродегенерација. Истражувањата покажуваат дека при невродегенеративни заболувања, како што е мозокот често покажува адаптивни или компензаторни промени во поврзаноста за да ги минимизира функционалните загуби. На

пример, студија објавена во Journal of Neuroplasticity, во 2024 година (120), идентификуваше зголемена поврзаност помеѓу различни мозочни региони како одговор на прогресивната загуба на невронска функција кај пациенти со ПБ. Овие наоди ја поддржуваат хипотезата дека мозочната мрежа се адаптира на болеста за да го одржи оптимално функционирањето што е можно подолго. (120)

Во студијата Shine, J. M., et al. (2015). "The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease." Human Brain Mapping(121)се истражувани алтерациите во мрежните поврзаности кај пациенти со ПБ и нивната врска со визуелни илузии и халуцинации. Авторите дојдоа до заклучок дека компензаторните промени во мрежната динамика, вклучувајќи и зголемена поврзаност помеѓу париеталниот кортекс и таламусот, можат да бидат присутни кај пациенти кои се обидуваат да ги надминат сензорните дефицити.

Покрај анализата на функционалните врски и разликата во функционалната поврзаност помеѓу веќе споменатите групи, исто така направивме анализа на мрежни карактеристики на мозокот и издвојување на регионите од интерес кои помагаат во диференцирање на групите помеѓу себе. Во оваа студија ги анализиравме следниве мрежни мерки: коефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус.

При споредба направена помеѓу контролната група и групата на ПБ-без ЛКД, се покажаа значајни разлики во невралната поврзаност и функционалната интеграција во одредени региони. Наодите покажуваат значајни статистички разлики во неколку мозочни региони кои се вклучени пред се во различни когнитивни и емоционални функции.

При анализа на коефициент на групирање, повисоките р-вредности во левиот Inferior Parietal, Paracentral Lobule, Postcentral Gyrus, Precuneus и Thalamus, како и во десниот Cuneus и Isthmus Cingulate може да укажуваат на поинтензивни локални мрежни врски во овие области кај контролната група во споредба со групата без ЛКД. Ова може да значи дека контролната група има подобра локална обработка и интеграција на информациите во овие делови од мозокот. Споменатите мозочни региони како Inferior Parietal, Precuneus и Thalamus може да бидат разгледани во контекст на нивните улоги во високо-групирани

области, кои се сметаат за критични за интеграција на информации низ мозокот. "The rich club organization of the human connectome" од Van Den Heuvel и Sporns, е студија објавена во журналот Journal of Neuroscience во 2011 година.(122) Во оваа студија, истражувачите анализираше коефициент на групирање за да ја оценат мрежната сегрегација и интеграција во човечкиот мозок, фокусирајќи се на високо поврзаниот региони, кои влијаат на информативната обработка и ефикасноста на мрежа.

При анализа на ефикасност на мрежа, значајните вредности во левиот Caudal Anterior Cingulate, Paracentral Lobule и Amygdala укажуваат на поефикасна мрежна интеграција во овие региони кај контролната група. Ефикасноста на мрежата е поврзана со способноста на мрежата да пренесува информации на брз и ефикасен начин, што може да има влијание на обработката на емоциите и когнитивните функции.

При анализа на јачина на нодус, високите вредности на статистичка значајност за левиот Posterior Cingulate и другите региони укажуваат на силни индивидуални влијанија на овие нодуси во мрежата. Ова може да покаже на централна улога на овие области во невралните мрежи кај контролната група, што може да влијае на способноста за саморегулација и процесирање на информации. Важно е да се напомене дека сите овие наоди со p -вредности под 0.05, се сметаат за статистички значајни, што укажува дека разликите се релевантни и не се случајни.

При споредба направена помеѓу контролната група и групата на ПБ- ЛКД, се покажаа значајни разлики во невралната поврзаност и функционалната интеграција во одредени региони.

При анализа на коефициент на групирање, наодите покажуваат значајни статистички разлики во неколку мозочни региони кои се вклучени пред сего Precuneus, Superior Frontal, Thalamus, и Amygdala укажуваат на потенцијално поголема локална кластеризација и функционална сегрегација во контролната група во споредба со ПБ-ЛКД групата. Ова може да сугерира дека контролната група има поефикасна локална обработка на информации во овие делови од мозокот, пред сего когнитивни процеси како што се

внимание, раборување и взаемодејство со околината, пренос на сеззорни и моторни информации, обработка на емоции.

Со намалување на ефикасноста на мрежата во левиот Middle Temporal и Amygdala, како и десниот Rostral Middle Frontal, како и високата јачина на нодус во различни региони како што се Lateral Orbitofrontal и Inferior Temporal, може да индицира дека ПБ-ЛКД групата има потешкотии во глобалната мрежна комуникација, што може да влијае на способноста за ефикасно координирање на повеќе когнитивни и емоционални процеси, пред се визуелна обработка на информации и контрола на емоции.

Во студијата на Skidmore, F. и соп., 2013 година, насловена како "Relating neural connectivity and network dynamics to cognitive performance in Parkinson's disease.", објавена во *NeuroImage* (123), со помош на функционален МРИ се анализира влијанието на Паркинсоновата болест врз функционалната мрежа на мозокот, со посебен фокус на коефициент на групирање и други мрежни метрики.

Студијаспроведена од Tinaz, S., Lauro, P. M., Ghosh, P., Lungu, C., Horovitz, S. G. (2016), "Changes in functional organization and white matter integrity in the connectome in Parkinson's disease." објавена во *NeuroImage: Clinical*, (124), ја објаснува користта од структурната и функционална МРИ за откривање на промените во мрежната структура и интегритетот на белата материја во мозокот кај пациенти со Паркинсонова болест.

При споредба направена помеѓу групата на ПБ-без ЛКД и групата на ПБ- ЛКД, се покажаа значајни разлики во невралната поврзаност и функционалната интеграција во одредени региони.

Високите вредности за коефициент на групирање кај пациенти со ПБ-без ЛКД ,укажуваат на тоа дека постои тесна мрежна кластеризација во одредени мозочни региони, што пак недостасува кај пациенти со ЛКД. Ова може да сугерира силна локална обработка и ефикасност во тие региони. Medial Orbitofrontal Cortex (MOFC) е важен за пресметување на награди и одлуки, што може да укаже на тоа дека оваа област останува добро конектирана, можеби заради одржување или подобрување на социо-емоционалните функции. Posterior

Cingulate Cortex (PCC) и Amygdala покажуваат висок коефициент на групирање, што е значајно за задачи поврзани со внимание, меморија и обработка на емоции.

Во однос на ефикасност на мрежа, се евидентираа разлики во некои региони, како Precuneus и Rostral Anterior Cingulate Cortex (RACC), кои се клучни за самосвест и емоционална регулација. Или при различна јачина на нодус ~~во~~ Isthmus Cingulate и Parahippocampal Gyrus, што оди во прилог на емоционална меморија и навигација, или меморија и визуелна обработка на податоци, што може да укажува на подобрена интеграција во врска со високо ниво на когнитивни задачи кај пациенти со ПБ-без ЛКД.

Студијата на Götlich, M., и сор. (2013), "Altered resting state brain networks in Parkinson's disease", објавена во *PLOS ONE* (125), ги анализира промените во мрежната динамика во мозокот кај пациенти со Паркинсонова болест, вклучувајќи изменети мрежни конфигурации кои може да влијаат на когнитивните функции.

Или во студијата на Olde Dubbelink, K. T. E., Hillebrand, A., Twisk, J. W. R., Deijen, J. B., Stoffers, D., Stam, C. J., Berendse, H. W. (2014), "Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers", објавена во *Neurology* (126), анализата на мрежните метрики се користи за предвидување на ризикот од деменција кај пациенти со Паркинсонова болест, укажувајќи на значајната улога на мрежните карактеристики во прогресијата на болеста.

Една од корисните атрибути на алатките за анализа на мрежи, е нивната апликабилност и на двата типа на мрежи: структурна и функционална. Оваа особина на универзалност на анализа на мрежа, овозможува компарирање помеѓу структурните и функционалните податоци.

Треба да се знае дека функционалните модели може да ја рефлектираат, барем до одреден степен, структурната организација на анатомските конекции. До сега е мал бројот на студии каде се компарираат макроскаларните структурни и функционални конектоми кај индивидуални човечки мозоци. Во студијата објавена од Hagmann и сор., 2008 год. (81), каде е направена компарација помеѓу структурните податоци добиени со дифузиона МРИ, и функционалните слики добиени со rs-fMRI, заедно со мрежна анализа, покажале

сигнификантна корелација помеѓу истите низ целиот кортекс. Анализите сугерираат дека имањето на структурен конектом е високо и квантитативно предиктивно за функционалниот конектом.

Но, од друга страна, може да сме сведоци за постоење на силни функционални врски каде со дифузиона МРИ не е детектирана структурна конекција. До овој заклучок стигнал Koch и сор. во 2002 година. (127)

Во оваа студија при направената компарација помеѓу структурниот и функционалниот конектом, а со користење на АИ, добивме декапостои силна корелација помеѓу промените во структурните и функционалните конектоми, кај сите групи, вклучително и кај пациентите со ПБ-ЛКД. Регионите кои покажуваат сигнификантни разлики и кај ФА/МД конектомите и кај функционалните конектоми се супериорен фронтален кортекс, precuneus, thalamus.

Когнитивното засегање кај пациентите со ПБ главно се манифестира во обработка на визуелни податоци, внимание, егzekутивна функција и меморија најпосле, но овие клинички манифестации не се дијагностички специфични. Слично со резултатите од оваа студија, пациентите со ПБ-ЛКД покажаа значително полоши резултати при проценка на глобалната когниција со MMSE. Направената споредба на резултатите од невропсихолошките тестови со резултатите од функционалните мрежи, се покажа дека кај пациентите со ПБ-ЛКД има силна корелација помеѓу истите, особено во домените на внимание и егzekутивна функција. Релативно зачуваната функционална поврзаност регистрирана кај пациенти со ПБ-без ЛКД со во корелација со нивните подобри когнитивни скорови, споредено со пациентите со ПБ-ЛКД.

Оттука може да се заклучи дека корелацијата помеѓу функционалните и структурните конектоми и когнитивните резултати, е најсилна во регионите поврзани со когнитивни функции од повисок ред, како што се фронтопариетална мрежа и стандардна мрежа, како и во областите клучни за сензорна обработка на податоци и моторна контрола, како што се визуелните и соматомоторните мрежи. Интензитетот и природата на овие корелации варираат во зависност од специфичниот когнитивен домен кој се проценува.

Овие детални наоди и новата методологија нудат нови можности за длабоко разбирање на интеракциите меѓу различните делови на мозокот и нивното влијание врз прогресијата и симптоматологијата на Паркинсоновата болест, со што се отвораат врати за нови истражувања и потенцијални терапевтски пристапи.

Главниот интерес за развој на неуроимџинг биомаркери чувствителни на когнитивни оштетувања кај невродегенеративните болести лежи во нивната потенцијална способност да го предвидат когнитивниот пад, за да ги идентификуваат ризичните пациенти кои би можеле да имаат корист од потенцијалниот ран третман.

Разбирањето на овие механизми може да помогне во развојот на стратегии за подобрување на останатите функции или забавување на прогресијата на болеста.

Со оглед на тоа дека различните региони на мозокот покажуваат различни нивоа на осетливост кон ПБ и ЛКД, резултатите од овие анализи можат да водат кон индивидуализирани третмани, прилагодени кон специфичните мрежни дисфункции кај секој пациент, односно имаат потенцијал за персонализирана медицина.

Сепак, сè уште постои потреба од детално разбирање на точната врска помеѓу функцијата на мозокот и мозочните региони, како и разбирање на односот помеѓу јачината на врските и когнитивната состојба.

12.Заклучок

Од направената анализа во оваа студија, се покажа дека мултиваријантни модели на функционална поврзаност, во состојба на мирување, може да се користат за да се разликуваат пациенти со Паркинсонова болест според нивниот когнитивен статус, и тоа преку пристап со машинско учење.

Во однос на мрежните мерки (какокоефициент на групирање, ефикасност на мрежа и јачина на нодус), функционалната поврзаност покажа сигнификантни разлики помеѓу контролната група и групите со ПБ со и без ЛКД, додека умерена разлика помеѓу пациентите со ПБ-без ЛКД и ПБ-ЛКД. Овие разлики сугерираат дека промените на ниво на мрежа може да се користат како предиктори на когнитивниот пад.

Во однос на специфични врски, алтерации беа регистрирани во региони кои се одговорни за егзекутивна функција, внимание и визуоспацијални способности. Овие когнитивни домени беа засегнати и при невропсихолошките тестови.

Оттука, функционалниот конектом има потенцијал за:

1. Рано идентифицирање на пациентите со ПБ кои имаат ризик од когнитивен пад
2. Мониторирање на прогресијата на болеста од ПБ-без ЛКД до ПБ-ЛКД.
3. Развивање на биомаркери за когнитивен пад кај пациенти со ПБ.

13. Литература

1. Van den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(11), 1015–1022. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWG068>
2. Hirsch EC et al. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Jan;28(1):24-30.
3. Olanow, C. W., & McNaught, K. (2011). Parkinson's disease, proteins, and prions: Milestones. In *Movement Disorders* (Vol. 26, Issue 6, pp. 1056–1071). <https://doi.org/10.1002/mds.23767>
4. Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A Critical Evaluation of The Braak Staging Scheme for Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, 64(5), 485. <https://doi.org/10.1002/ANA.21541>
5. Hawkes, C. H., del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33(6), 599–614. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2990.2007.00874.X>
6. Ubeda-Bañon, I., Saiz-Sanchez, D., de La Rosa-Prieto, C., & Martinez-Marcos, A. (2014b). α -Synuclein in the olfactory system in Parkinson's disease: Role of neural connections on spreading pathology. In *Brain Structure and Function* (Vol. 219, Issue 5, pp. 1513–1526). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0651-2>
7. Booij, J., Tissingh, G., Winogrodzka, A., & van Royen, E. A. (n.d.). Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism.
8. D'costa, D. F., Sheehan, L. J., Phillips, P. A., & Moore-Smith, B. (1995). The Levodopa Test in Parkinson's Disease. In *Age and Ageing* (Vol. 24). <http://ageing.oxfordjournals.org>
9. Grossauer, A., Hemicker, G., Krismer, F., Peball, M., Djamshidian, A., Poewe, W., Seppi, K., & Heim, B. (2023). α -Synuclein Seed Amplification Assays in the Diagnosis of Synucleinopathies Using Cerebrospinal Fluid—A Systematic Review and Meta-Analysis. In *52. Movement Disorders Clinical Practice* (Vol. 10, Issue 5, pp. 737–747). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13710>
10. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In *Movement Disorders* (Vol. 30, Issue 12, pp. 1591–1601). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
11. Frazzitta, G., Bertotti, G., Riboldazzi, G., Turla, M., Uccellini, D., Boveri, N., Guaglio, G., Perini, M., Comi, C., Balbi, P., & Maestri, R. (2012a). Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: A randomized controlled

trial with 1-year follow-up. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(2), 144–150. <https://doi.org/10.1177/1545968311416990>

12. Bronstein, J. M., Tagliati, M., Alterman, R. L., Lozano, A. M., Volkmann, J., Stefani, A., Horak, F. B., Okun, M. S., Foote, K. D., Krack, P., Pahwa, R., Henderson, J. M., Hariz, M. I., Bakay, R. A., Rezai, A., Marks, W. J., Moro, E., Vitek, J. L., Weaver, F. M., ... DeLong, M. R. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues. In *Archives of Neurology* (Vol. 68, Issue 2, pp. 165–171). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.260>

13. Stocchi, F. (2011). Continuous dopaminergic stimulation and novel formulations of dopamine agonists. *Journal of Neurology*, 258(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6024-y>

14. Zhang, R., Wang, Z., Howson, P. A., Xia, Z., Zhou, S., Wu, E., Xia, Z., & Hu, Y. (2012). Smilagenin attenuates beta amyloid (25-35)-induced degeneration of neuronal cells via stimulating the gene expression of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 210, 275–285. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.017>

15. Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., ... Dubois, B. (2007a). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707. <https://doi.org/10.1002/MDS.21507>

16. Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., van Deerlin, V., Lee, V. M. Y., Leverenz, J. B., Montine, T. J., Duda, J. E., Hurtig, H. I., & Trojanowski, J. Q. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology*, 72(4), 587–598. <https://doi.org/10.1002/ana.23659>

17. Wolters, E. Ch., Baumann, C. R., & International Association of Parkinsonism and Related Disorders. (2014). Parkinson disease and other movement disorders: motor behavioural disorders and behavioural motor disorders. 832. <https://www.alibris.com/Parkinson-Disease-Other-Movement-Disorders-Motor-Behavioural-Disorders-Behavioural-Motor-Disorders/book/27272031?qsort=dr>

18. Chen-Plotkin, A. S., Hu, W. T., Siderowf, A., Weintraub, D., Goldmann Gross, R., Hurtig, H. I., Xie, S. X., Arnold, S. E., Grossman, M., Clark, C. M., Shaw, L. M., McCluskey, L., Elman, L., van Deerlin, V. M., Lee, V. M. Y., Soares, H., & Trojanowski, J. Q. (2011). Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 69(4), 655–663. <https://doi.org/10.1002/ana.22271>

19. Siderowf, A., Xie, S. X., Hurtig, H., Weintraub, D., Duda, J., Chen-Plotkin, A., Shaw, L. M., van Deerlin, V., Trojanowski, J. Q., & Clark, C. (2010). CSF amyloid 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. <http://www.adni-info.org>

20. Li, H., Hirano, S., Furukawa, S., Nakano, Y., Kojima, K., Ishikawa, A., Tai, H., Horikoshi, T., Iimori, T., Uno, T., Matsuda, H., & Kuwabara, S. (2020). The Relationship Between the

Striatal Dopaminergic Neuronal and Cognitive Function With Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00041>

21. Tsuang, D., Leverenz, J. B., Lopez, O. L., Hamilton, R. L., Bennett, D. A., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Larson, E. B., Crane, P. K., Kaye, J. A., Kramer, P., Woltjer, R., Kukull, W., Nelson, P. T., Jicha, G. A., Neltner, J. H., Galasko, D., Masliah, E., Trojanowski, J. Q., ... Zabetian, C. P. (2012). GBA mutations increase risk for Lewy body disease with and without Alzheimer disease pathology. www.neurology.org

22. Weintraub, D., Dietz, N., Duda, J. E., Wolk, D. A., Doshi, J., Xie, S. X., Davatzikos, C., Clark, C. M., & Siderowf, A. (2012). Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*, 135(1), 170–180. <https://doi.org/10.1093/brain/awr277>

23. Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

24. Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. www.neurology.org

25. Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550–560. <https://doi.org/10.1093/brain/awh067>

26. Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., Nombela, C., Winder-Rhodes, S., Evans, J. R., Rowe, J. B., Mollenhauer, B., Kruse, N., Hudson, G., Chinnery, P. F., O'Brien, J. T., Robbins, T. W., Wesnes, K., Brooks, D. J., Barker, R. A., & Burn, D. J. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease The ICICLE-PD Study. www.neurology.org

27. Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbuerger, M., Schulz, J. B., Storch, A., Linse, K., Schneider, C., Gräber, S., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Dams, J., Balzer-Geldsetzer, M., Hilker, R., Oberschmidt, C., Witt, K., Schmidt, N., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., ... Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(10), 1099–1105. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313838>

28. Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349. <https://doi.org/10.1002/MDS.24893>

29. Li, Z., Yu, Z., Zhang, J., Wang, J., Sun, C., Wang, P., & Zhang, J. (2015). Impact of rivastigmine on cognitive dysfunction and falling in Parkinson's disease patients. *European Neurology*, 74(1–2), 86–91. <https://doi.org/10.1159/000438824>
30. Mamikonyan, E., Xie, S. X., Melvin, E., & Weintraub, D. (2015). Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Movement Disorders*, 30(7), 912–918. <https://doi.org/10.1002/mds.26236>
31. Weintraub, D., Hauser, R. A., Elm, J. J., Pagan, F., Davis, M. D., & Choudhry, A. (2016). Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 31(5), 709–714. <https://doi.org/10.1002/mds.26617>
32. Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. In *The Lancet Neurology* (Vol. 12, Issue 7, pp. 716–726). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
33. Reynolds, G. O., Otto, M. W., Ellis, T. D., & Cronin-Golomb, A. (2016). The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. In *Movement Disorders* (Vol. 31, Issue 1, pp. 23–38). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26484>
34. Basser, P. J., Mattiello, J., & Lebihan, D. (1994). MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. In *Biophysical Journal* (Vol. 66).
35. Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. In *NMR in Biomedicine* (Vol. 15, Issues 7–8, pp. 435–455). <https://doi.org/10.1002/nbm.782>
36. Baser, P. J. (1995). Inferring Microstructural Features and the Physiological State of Tissues from Diffusion-Weighted Images. In *NMR IN BIOMEDICINE* (Vol. 8).
37. O'Donnell, L. J., & Westin, C. F. (2011a). An introduction to diffusion tensor image analysis. In *Neurosurgery Clinics of North America* (Vol. 22, Issue 2, pp. 185–196). <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>
38. Tae, W. S., Ham, B. J., Pyun, S. B., Kang, S. H., & Kim, B. J. (2018). Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. In *Journal of Clinical Neurology (Korea)* (Vol. 14, Issue 2, pp. 129–140). Korean Neurological Association. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.129>
39. Yang, J. Y. M., Yeh, C. H., Poupon, C., & Calamante, F. (2021). Diffusion MRI tractography for neurosurgery: The basics, current state, technical reliability and challenges. In *Physics in Medicine and Biology* (Vol. 66, Issue 15). IOP Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac0d90>
40. Descoteaux, M., Deriche, R., Knösche, T. R., & Anwander, A. (2009). Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(2), 269–286. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2004424>

41. Van Hecke, W., Emsell, L., & Sunaert, S. (n.d.). Diffusion Tensor Imaging 123 A Practical Handbook.
42. Zheng, Z., Shemmassian, S., Wijekoon, C., Kim, W., Bookheimer, S. Y., & Pouratian, N. (2014). DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1325–1333. <https://doi.org/10.1002/hbm.22256>
43. Li, Q. Q., Wu, K., Xu, J. L., & Yin, L. (2022). White matter damage in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 12(2), 1290–1298. <https://doi.org/10.21037/qims-21-579>
44. Huang, X., He, Q., Ruan, X., Li, Y., Kuang, Z., Wang, M., Guo, R., Bu, S., Wang, Z., Yu, S., Chen, A., & Wei, X. (2024). Structural connectivity from DTI to predict mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103548>
45. Cochrane, C. J., & Ebmeier, K. P. (2013a). VIEWS & REVIEWS Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes A systematic review and meta-analysis. www.neurology.org
46. Ofori, E., Pasternak, O., Planetta, P. J., Li, H., Burciu, R. G., Snyder, A. F., Lai, S., Okun, M. S., & Vaillancourt, D. E. (2015). Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease. *Brain*, 138(8), 2322–2331. <https://doi.org/10.1093/brain/awv136>
47. Cochrane, C. J., & Ebmeier, K. P. (2013b). VIEWS & REVIEWS Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes A systematic review and meta-analysis. www.neurology.org
48. Kamagata, K., Tomiyama, H., Hatano, T., Motoi, Y., Abe, O., Shimoji, K., Kamiya, K., Suzuki, M., Hori, M., Yoshida, M., Hattori, N., & Aoki, S. (2014). A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: Comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, 56(3), 251–258. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1327-1>
49. Wen, M. C., Heng, H. S. E., Ng, S. Y. E., Tan, L. C. S., Chan, L. L., & Tan, E. K. (2016). White matter microstructural characteristics in newly diagnosed Parkinson's disease: An unbiased whole-brain study. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep35601>
50. Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., & Coulon, O. (2017). Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. In *NeuroImage: Clinical* (Vol. 16, pp. 98–110). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.011>
51. Alexander, A. L., Eun Lee, J., Lazar, M., & Field, A. S. (n.d.). Diffusion Tensor Imaging of the Brain.
52. Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. In *Annual Review of Physiology* (Vol. 66, pp. 735–769). <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845>
53. Kanwisher, N. (2010). Functional specificity in the human brain: A window into the functional architecture of the mind. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(25), 11163–11170. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005062107>

54. Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI.
55. ShuZhang et al. Characterizing and Differentiating Task-based and Resting State fMRI Signals via Two-stage Sparse Representations. *Brain Imaging Behav.* 2016 Mar;10(1):21–32.
56. MH Lee et al. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Oct;34(10):1866–1872.
57. Sporns, O.; Tononi, G. Classes of network connectivity and dynamics. *Complexity* 2002, 7, 28–38.
58. Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005a). The human connectome: A structural description of the human brain. In *PLoS Computational Biology* (Vol. 1, Issue 4, pp. 0245–0251). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
59. Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage*, 19(2), 466–470. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00112-5)
60. Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. In *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Vol. 13).
61. Bü, C., & Friston, K. J. (1998). Dynamic Changes in Effective Connectivity Characterized by Variable Parameter Regression and Kalman Filtering. In *Hum. Brain Mapping* (Vol. 6).
62. Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
63. Kasthuri, N., & Lichtman, J. W. (2007). The rise of the “projectome.” In *NATURE METHODS* (Vol. 4, Issue 4). <http://www.nature.com/naturemethods>
64. Jain, V., Seung, S., & Turaga, S. C. (2010). Machines that learn to segment images: a crucial technology for connectomics. In *Curr Opin Neurobiol* (Vol. 20, Issue 5). <http://www.eecs.berkeley.edu/Research/Projects/CS/vision/bsds/bench/html/>
65. Kötter, R. (n.d.). Anatomical Concepts of Brain Connectivity. www.wormbase.org
66. Mikula, S., Trotts, I., Stone, J. M., & Jones, E. G. (2006). Internet-Enabled High-Resolution Brain Mapping and Virtual Microscopy.
67. Axer, M., Amunts, K., Grässel, D., Palm, C., Dammers, J., Axer, H., Pietrzyk, U., & Zilles, K. (2011). A novel approach to the human connectome: Ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *NeuroImage*, 54(2), 1091–1101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.075>
68. Miller, K. L., Stagg, C. J., Douaud, G., Jbabdi, S., Smith, S. M., Behrens, T. E. J., Jenkinson, M., Chance, S. A., Esiri, M. M., Voets, N. L., Jenkinson, N., Aziz, T. Z., Turner, M. R., Johansen-Berg, H., & McNab, J. A. (2011). Diffusion imaging of whole, post-mortem human

brains on a clinical MRI scanner. *NeuroImage*, 57(1), 167–181.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.070>

69. Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2011). Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, 72(4), 665–678.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>

70. Burdette, J. H., Laurienti, P. J., Espeland, M. A., Morgan, A., Telesford, Q., Vechlekar, C. D., Hayasaka, S., Jennings, J. M., Katula, J. A., Kraft, R. A., & Rejeski, W. J. (2010). Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00023>

71. Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., van Waden, J., & Sporns, O. (2008a). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6(7), 1479–1493. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>

72. Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Computational Biology*, 5(5).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>

73. Harary, F. (n.d.). Graph theory.

74. Sporns, O., Honey, C. J., & Kötter, R. (2007). Identification and classification of hubs in brain networks. *PLoS ONE*, 2(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001049>

75. Freeman, L. C. (1977). A Set of Measures of Centrality Based on Betweenness (Vol. 40, Issue 1).

76. Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005b). The human connectome: A structural description of the human brain. In *PLoS Computational Biology* (Vol. 1, Issue 4, pp. 0245–0251). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>

77. Seidman, S. B., & Unmehrig, G. M. (1983). NETWORK STRUCTURE AND MINIMUM DEGREE. In *Social Networks* (Vol. 5).

78. He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2407–2419.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl149>

79. Chen, Z. J., He, Y., Rosa-Neto, P., Germann, J., & Evans, A. C. (2008). Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, 18(10), 2374–2381. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn003>

80. Jbabdi, S., & Johansen-Berg, H. (2011). Tractography: Where Do We Go from Here? In *Brain Connectivity* (Vol. 1, Issue 3, pp. 169–183). <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0033>

81. Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., van Wassenhove, J., & Sporns, O. (2008b). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6(7), 1479–1493. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
82. Dodel et al. 2002. Functional connectivity by cross- correlation clustering. *Neurocomp* 44, 1065-1070.
83. Salvador R. et al. 2005a. Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 360, 937–946.
84. Eichler, M., 2005. A graphical approach for evaluating effective connectivity in neural systems. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 360, 953–967.
85. Darvas, F., Leahy, R.M., 2007. Functional imaging of brain activity and connectivity with MEG. In: Jirsa, V.K., McIntosh, A.R. (Eds.), *Handbook of Brain Connectivity*. Springer, Berlin, pp. 201–219.
86. Salvador, R. et al. 2005b. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex.* 15, 1332–1342.
87. Stam, C.J., Jones, B.F., Nolte, G., Breakspear, M., Scheltens, P., 2007. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex.* 17, 92–99.
88. Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., Bullmore, E., 2006. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci.* 26, 63–72.
89. Raichle, M.E., 2011. The restless brain. *Brain Connectivity* 1, 3–12.
90. Doucet, G., Naveau, M., Petit, L., Delcroix, N., Zago, L., et al., 2011. Brain activity at rest: A multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 105, 2753–2763.
91. Yeo, B.T.T., Krienen, F.M., Sepulchre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., et al., 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125–1165.
92. Power, J.D., Cohen, A.L., Nelson, S.M., Wig, G.S., Barnes, K.A., et al., 2011. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 72, 665–678.
93. Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*, 62(3), 1924–1938. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.005>
94. Fox, M.D., Greicius, M., 2010. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front. Syst. Neurosci.* 4, 19.

95. Biswal, B.B., Mennes, M., Zuo, X.N., Gohel, S., Kelly, C., et al., 2010. Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 4734–4739.
96. Boorman, E.D., O'Shea, J., Sebastian, C., Rushworth, M.F.S., Johansen-Berg, H., 2007. Individual differences in white-matter microstructure reflect variation in functional connectivity during choice. *Curr. Biol.* 17, 1426–1431.
97. Richard G. Brereton et al. Partial least squares discriminant analysis: taking the magic away. *J. Chemometrics* 2014; 28: 213–225
98. Anna Hart. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *BMJ.* 2001 Aug 18;323(7309):391–393.
99. William S. Noble. What is a support vector machine? *Nature biotechnology*, volume 24, pages 1565–1567 (2006)
100. Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2649–2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>
101. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In *J. psychiat. Res* (Vol. 12). Pergamon Press.
102. Barbarotto, R., Laiacina, M., Frosio, • R, Vecchio, • M, Farinato, A., & Capitani, • E. (1998). A normative study on visual reaction times and two Stroop colour-word tests. In *Ital J Neurol Sci* (Vol. 19).
103. Capri, T. (n.d.). Attention today.
104. Dubois, B., Slachevsky, ; A, Litvan, ; I, & Pillon, B. (2000). The FAB A frontal assessment battery at bedside.
105. Rey complex figure. (n.d.)
106. Harbi, Z., Hicks, Y., & Setchi, R. (2017). Clock Drawing Test Interpretation System. *Procedia Computer Science*, 112, 1641–1650. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2017.08.259>
107. Neuropsych. test n.d.
108. Caviness VS Jr, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA. The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex.* 1996 Sep-Oct 6 (5): 726-36. p.727
109. Fischl, B. (2012). FreeSurfer. In *NeuroImage* (Vol. 62, Issue 2, pp. 774–781). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>

110. Seidman, S.B., 1983. Network structure and minimum degree. *Soc.Netw.* 5, 269–287
111. Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
112. de Reus, M. A., & van den Heuvel, M. P. (2013). Estimating false positives and negatives in brain networks. *NeuroImage*, 70, 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.066>
113. Friston, K. J. (n.d.). Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis + +.
114. Michael D Greiciuset al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 30;101(13):4637-42.
115. Takamura, T., & Hanakawa, T. (2017). Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders. *Journal of Neural Transmission*, 124, 821-839. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1710-2>
116. Van Eimeren, T., et al. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: A functional magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*, 66(7), 877-883. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.97>
117. Miao, J., Tantawi, M., Koa, V., Zhang, A. B., Zhang, V., Sharan, A., Wu, C., & Matias, C. M. (2022). Use of functional MRI in deep brain stimulation in Parkinson's diseases: A systematic review. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.849918>
118. Helena Gustafsson et al. Depression and subsequent risk of Parkinson disease. *Neurology*. June 16, 2015 issue 84(24) 2422-2429
119. Ptak, R. (2012). The frontoparietal attention network of the human brain: Action, saliency, and a priority map of the environment. *Neuroscientist*, 18(5), 502-515. <https://doi.org/10.1177/1073858410397057>
120. Bogdan Ovidiu Popescu et al. Neuroplasticity in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. Volume 131, 1329-1339.(2024)
121. Shine, J. M., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2015). The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1278-1289. <https://doi.org/10.1002/hbm.22694>

122. Van Den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2011). The rich club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, 31(44), 15775-15786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011>
123. Skidmore, F., Yang, M., Baxter, L., von Deneen, K. M., Collingwood, J., He, G., ... & Toga, A. W. (2013). Relating neural connectivity and network dynamics to cognitive performance in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 60(1), 515-527. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.045>
124. Tinaz, S., Lauro, P. M., Ghosh, P., Lungu, C., & Horovitz, S. G. (2016). Changes in functional organization and white matter integrity in the connectome in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 12, 345-355. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.012>
125. Göttlich, M., Münte, T. F., Heldmann, M., Kasten, M., Hagenah, J., & Krämer, U. M. (2013). Altered resting state brain networks in Parkinson's disease. *PLOS ONE*, 8(10), e77336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077336>
126. Olde Dubbelink, K. T. E., Hillebrand, A., Twisk, J. W. R., Deijen, J. B., Stoffers, D., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2014). Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology*, 82(3), 263-270. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000064>
127. Martin A. Koch,¹ David G. Norris,² and Margret Hund-Georgiad. An Investigation of Functional and Anatomical Connectivity Using Magnetic Resonance Imaging . *NeuroImage* 16, 241–250 (2002)

Додаток 1.

Бр.	Мозочен Нодус
1	L Thalamus
2	L Caudate
3	L Putamen
4	L Pallidum
5	L Hippocampus
6	L Amygdala
7	L Accumbens
8	R Thalamus
9	R Caudate
10	R Putamen
11	R Pallidum
12	R Hippocampus
13	R Amygdala
14	R Accumbens
15	L Bankssts
16	L Caudal Ant. cingulate
17	L Caudal Middle frontal
18	L Cuneus
19	L Entorhinal
20	L Fusiform
21	L Inferior Parietal
22	L Inferior Temporal
23	L Isthmus Cingulate
24	L Lateral Occipital
25	L Lateral Orbitofrontal
26	L Lingual
27	L Medial Orbitofrontal
28	L Middle Temporal
29	L Parahippocampal
30	L Paracentral
31	L Pars opercularis
32	L Pars orbitalis
33	L Pars triangularis
34	L Pericalcarine
35	L Postcentral
36	L Posterior cingulate
37	L Precentral
38	L Precuneus
39	L Rostral anterior cingulate
40	L Rostral Middle frontal

41	L Superior frontal
42	L Superior Parietal
43	L Superior Temporal
44	L Supramarginal
45	L Frontal pole
46	L Temporal pole
47	L Transverse temporal
48	L insula
49	R bankssts
50	R Caudal ant.cingulate
51	R Caudal middle frontal
52	R Cuneus
53	R Entorhinal
54	R Fusiform
55	R inferior parietal
56	R inferior temporal
57	R isthmus cingulate
58	R lateral occipital
59	R lateral orbitofrontal
60	R lingual
61	R medial orbitofrontal
62	R middle temporal
63	R parahippocampal
64	R paracentral
65	R pars opercularis
66	R pars orbitalis
67	R pars triangularis
68	R pericalcarine
69	R postcentral
70	R posterior cingulate
71	R precentral
72	R precuneus
73	R rostral anterior cingulate
74	R rostral middle frontal
75	R superior frontal
76	R superior parietal
77	R superior temporal
78	R supramarginal
79	R frontal pole
80	R temporal pole
81	R transverse temporal
82	R Insula

Додаток 2.

ФА-базирана анализа на структурниот конектом:

Контролна група споредено со ПБ- без ЛКД

Значајни разлики беа регистрирани кај различни конекции:

- Left parahippocampal to Left-Thalamus
- Left precuneus to Right-Thalamus and right inferiorparietal
- Left-Thalamus to right parsorbitalis and right supramarginal
- Left-Caudate to multiple regions including right entorhinal, isthmuscingulate, and frontpole

Контролна група споредено со ПБ- ЛКД

Врски со значајни р-вредности, во повеќе мозочни региони:

- Left caudalanteriorcingulate to Left-Thalamus
- Left fusiform to right bankssts and right inferiorparietal
- Left parahippocampal to Left-Thalamus and Right-Thalamus
- Left posteriorcingulate to right frontpole
- Left precuneus to right inferiorparietal and right parahippocampal

ПБ-ЛКД споредено со ПБ-безЛКД

Помалку сигнификантни разлики беа регистрирани, од кои позначајни се:

- Fewer significant differences were found, but some notable ones include:
- Left entorhinal to left superiorfrontal
- Left fusiform to left parsorbitalis and right bankssts
- Left medialorbitofrontal to Left-Accumbens-area

2. MD-базирана анализа на структурен конектом

Контролна група споредено со ПБ- ЛКД

Значајни разлики беа најдени во следниве конекции:

- Left caudalanteriorcingulate to left frontalpole and right inferior temporal
- Left fusiform to left parstriangularis and right temporalpole
- Left medialorbitofrontal to right postcentral

Контролна група споредено со ПБ- без ЛКД

- Забележителни разлики беа најдени во следниве конекции:
- Left cuneus to left superior temporal and Left-Amygdala
- Left fusiform to left medialorbitofrontal and right inferior parietal
- Left-Caudate to multiple regions including right entorhinal, isthmuscingulate, and frontalpole
-

ПБ-ЛКД споредено со ПБ-безЛКД

Помалку сигнификантни разлики беа регистрирани, од кои позначајни се:

- Left entorhinal to left superior frontal
- Left fusiform to left parsorbitalis and right bankssts
- Right hippocampus to right entorhinal

Функционална поврзаност:

Врски со значајни p-вредности во повеќе мозочни региони:

Контролна група споредено со ПБ-без ЛКД:

ctx-lh-lateralorbitofrontal -
ctx-lh-superiorparietal -
ctx-lh-caudalmiddlefrontal -
ctx-rh-superiorfrontal -
ctx-rh-lateralorbitofrontal -
ctx-lh-lateralorbitofrontal -
ctx-lh-superiorfrontal -
ctx-rh-superiorfrontal -

ctx-rh-inferiorparietal
Right-Thalamus
ctx-rh-cuneus
ctx-rh-paracentral
ctx-lh-lateraloccipital
ctx-lh-precuneus
Right-Amygdala
ctx-rh-lateraloccipital

ctx-lh-superiorparietal -
 ctx-lh-rostralmiddlefrontal -
 ctx-lh-superiorfrontal -
 ctx-lh-inferiorparietal -
 ctx-lh-caudalmiddlefrontal -
 ctx-rh-superiortemporal -
 ctx-lh-inferiortemporal -

ctx-lh-precuneus
 ctx-lh-superiortemporal
 ctx-rh-inferiortemporal
 ctx-lh-postcentral
 ctx-rh-paracentral
 ctx-rh-parahippocampal
 ctx-rh-inferiortemporal

Контролна група споредено со ПБ-ЛКД:

ctx-lh-lateralorbitofrontal
 ctx-lh-superiorparietal
 ctx-lh-caudalmiddlefrontal
 ctx-rh-superiorfrontal
 ctx-rh-lateralorbitofrontal
 ctx-lh-lateralorbitofrontal
 ctx-lh-superiorfrontal
 ctx-rh-superiorfrontal
 ctx-lh-superiorparietal
 ctx-lh-rostralmiddlefrontal
 ctx-lh-superiorfrontal
 ctx-lh-inferiorparietal
 ctx-lh-caudalmiddlefrontal
 ctx-rh-superiortemporal
 ctx-lh-inferiortemporal

ctx-rh-inferiorparietal
 Right-Thalamus
 ctx-rh-cuneus
 ctx-rh-paracentral
 ctx-lh-lateraloccipital
 ctx-lh-precuneus
 Right-Amygdala
 ctx-rh-lateraloccipital
 ctx-lh-precuneus
 ctx-lh-superiortemporal
 ctx-rh-inferiortemporal
 ctx-lh-postcentral
 ctx-rh-paracentral
 ctx-rh-parahippocampal
 ctx-rh-inferiortemporal

ПБ-ЛКД со ПБ- без ЛКД

ctx-lh-lateralorbitofrontal -
 ctx-lh-superiorparietal -
 ctx-lh-caudalmiddlefrontal -
 ctx-rh-superiorfrontal -
 ctx-rh-lateralorbitofrontal -
 ctx-lh-lateralorbitofrontal -
 ctx-lh-superiorfrontal -
 ctx-rh-caudalmiddlefrontal -
 ctx-rh-superiorfrontal -
 ctx-lh-superiorparietal -
 ctx-lh-rostralmiddlefrontal -
 ctx-lh-superiorfrontal -

ctx-rh-inferiorparietal
 Right-Thalamus
 ctx-rh-cuneus
 ctx-rh-paracentral
 ctx-lh-lateraloccipital
 ctx-lh-precuneus
 Right-Amygdala
 ctx-rh-precuneus
 ctx-rh-lateraloccipital
 ctx-lh-precuneus
 ctx-lh-superiortemporal
 ctx-rh-inferiortemporal

ctx-lh-precentral -
 ctx-lh-inferiorparietal -
 ctx-rh-isthmuscingulate -
 ctx-lh-caudalmiddlefrontal -
 ctx-rh-inferiortemporal -
 ctx-rh-caudalmiddlefrontal -
 ctx-rh-superiortemporal -
 ctx-lh-inferiortemporal -

Left-Pallidum
 ctx-lh-postcentral
 Left-Pallidum
 ctx-rh-paracentral
 ctx-rh-isthmuscingulate
 ctx-lh-precuneus
 ctx-rh-parahippocampal
 ctx-rh-inferiortemporal

А) Коефициент на групирање

ROI	HC vs PD-nonMCI	HC vs PD-MCI	PD-nonMCI vs PD-MCI	
Ctx-lh-bankssts	p(FA)=0.23338991	p(FA)=0.577593977	p(FA)= 0.50574409	
	p(MD)=0.40770347	p(MD)=0.71757787	p(MD)=0.10863205	
ctx-lh-insula	p(FA)=0.573301913	p(FA)=0.573301913	p(FA)= 0.43599639	
	p(MD)= 0.29789576	p(MD)=0.63123499	p(MD)=0.89738232	
ctx-lh-caudalanteriorcingulate	p(FA)=0.318571429	p(FA)=0.318571429	p(FA)= 0.67605022	
	p(MD)=0.61843577	p(MD)=0.6885515	p(MD)=0.71416253	
ctx-lh-caudalmiddlefrontal	p(FA)=0.350064759	p(FA)=0.350064759	p(FA)= 0.26294847	
	p(MD)=0.77439843	p(MD)=0.86196787	p(MD)=0.97119364	
ctx-lh-cuneus	p(FA)=0.726904207	p(FA)=0.726904207	p(FA)= 0.400417	
	p(MD)=0.8970343	p(MD)=0.94610843	p(MD)=0.79247628	
ctx-lh-entorhinal	p(FA)=0.171096478	p(FA)=0.171096478	p(FA)=0.88107718	
	p(MD)=0.65257348	p(MD)=0.2694602	p(MD)=0.75300165	

ctx-lh-fusiform	p(FA)=0,200347784	p(FA)=0,200347784	p(FA)= 0.12296012	
	p(MD)=0,90633655	p(MD)=0,57205838	p(MD)=0.44209863	
ctx-lh-inferiorparietal	p(FA)=0,543685983	p(FA)=0,543685983	p(FA)= 0.85671582	
	p(MD)=0,42234181	p(MD)=0,276455	p(MD)=0.46699066	
ctx-lh-inferiortemporal	p(FA)=0,798836072	p(FA)=0,798836072	p(FA)=0.36119034	
	p(MD)=0,9488262	p(MD)=0,18371129	p(MD)=0.69882545	
ctx-lh-isthmuscingulate	p(FA)=0,202568218	p(FA)=0,202568218	p(MD)=0.63875051	
	p(MD)=0,8566567	p(MD)=0,88831783	p(MD)=0.22539491	
ctx-lh-lateraloccipital	P(FA)=0,471206307	p(FA)=0,471206307	p(FA)= 0.76084875	
	p(MD)=0,56670761	p(MD)=0,32228299	p(MD)=0.77661622	
ctx-lh-lateralorbitofrontal	p(FA)=0,294762094	p(FA)=0,294762094	p(FA)= 0.95474731	
	p(MD)=0,48887176	p(MD)=0,73138816	p(MD)=0.31443634	
ctx-lh-lingual	p(FA)=0,036976359	p(FA)=0,036976359	p(FA)= 0.1204746	
	p(MD)=0,26789717	p(MD)=0,55698761	p(MD)=0.33989675	
ctx-lh-medialorbitofrontal	p(FA)=0,608053587	p(FA)=0,608053587	p(FA)=0.22539491	
	p(MD)=0,91808098	p(MD)=0,59288404	p(MD)=0.59517519	
ctx-lh-middletemporal	P(FA)=0,755429744	p(FA)=0,755429744	P(FA)= 0.90555161	
	p(MD)=0,53701768	p(MD)=0,92699834	p(MD)=0.75300165	
ctx-lh-parahippocampal	p(FA)=0,350061219	p(FA)=0,350061219	p(FA)= 0.01098218	
	p(MD)=0,53660294	p(MD)=0,83726327	p(MD)= .00109275	
ctx-lh-paracentral	P(FA)=0,912312634	P(FA)=0,912312634	P(FA)= 0.47972238	
	p(MD)=0,76226585	P(MD)=0,36146423	P(MD)=0.65356764	
ctx-lh-parsopercularis	P(FA)=0,717479540	P(FA)= ,717479540	P(FA)=0.69882545	

	p(MD)= 0,22340427	p(MD)= ,12484641	p(MD)=0.46699066	
ctx-lh-parsorbitalis	p(FA)=0,475088080	p(FA)=0,475088080	P(FA)=0.13872331	
	p(MD)=0,96670484	p (MD)=0,4715961	p(MD)=0.41207833	
ctx-lh-parstriangularis	p(FA)=0,390367291	p(FA)=0,390367290	P(FA)=0.10863205	
	p(MD)=0,71937841	p(MD)=0,10263061	P(MD)=0.40622268	
ctx-lh-pericalcarine	pFA=0,518923984	P(FA)=0,518923993	P(FA)=0.07511365	
	P(MD)=0,93563508	P(MD)=0,35242745	P(MD)=0.4239387	
ctx-lh-postcentral	P(FA)=0,202568218	P(FA)=0,202568218	P(FA)=0.23338991	
	P(MD)=0,86498226	P(MD)=0,11162013	P(MD)=0.17486002	
ctx-lh-posteriorcingulate	P(FA)=0,556286637	P(FA)=0,556286637	P(FA)=0.29026323	
	p MD=0,75458191	p MD=0,09602668	pMD= 0.11802857	
ctx-lh-precentral	pFA=0,490792445	p FA= 0,490792445	pFA=0.17160352	
	pMD= 0,82113502	pMD= 0,56977149	pMD= 0.28558283	
ctx-lh-precuneus	pFA=0,007009020	pFA=0,007009020	pFA=0.06552273	
	pMD= 0,59181828	pMD= 0,83896497	pMD= 0.12296012	
ctx-lh-rostralanteriorcingulate	pFA=0,666432811	pFA= 0,666432811	pFA=0.25857446	
	p MD=0,83994194	p MD=0,07912989	pMD= 0.56690095	
ctx-lh-rostralmiddlefrontal	pFA=0,294762094	pFA= 0,294762094	pFA= 0.58804651	
	p MD= 0,89176594	p MD= 0,22397755	pMD=0.75300165	
ctx-lh-superiorfrontal	pFA=0,731635083	pFA= 0,731635083	pFA=0.79247628	
	p MD=0,7157617	p MD=0,91595863	pMD= 0.32446603	
ctx-lh-superiorparietal	pFA=0,789131096	p FA= 0,789131096	pFA=0.07343988	
	p MD= 0,08498707	p MD= 0,65871128	pMD= 0.0821228	
ctx-lh-superiortemporal	p FA= 0,872516002	pFA= 0,872516002	pFA=0.66102822	

	p MD=0,16351592	pMD=0,18890271	pMD= 0.79247628	
ctx-lh-supramarginal	p FA= 0,942310742	pFA= 0,942310742	pFA=0.88922389	
	p MD=0,37552898	pMD= 0,98091481	pMD=0.54612684	
ctx-lh-frontalpole	p FA= 0,092315958	pFA= 0,092315958	pFA= 0.03857801	
	p MD=0,33267173	pMD=0,87446156	pMD= 0.13872331	
ctx-lh-temporalpole	p FA= 0,708089637	pFA= 0,708089637	pFA= 0.29499497	
	p MD=0,89820368	pMD=0,52255275	pMD=0.19895676	
ctx-lh-transversetemporal	p FA= 0,977409091	pFA= 0,977409091	pFA=0.400417	
	p MD=0,51082863	p MD=0,96747562	pMD=0.95474731	
Left-Thalamus	pFA= 0,000009560	pFA= 0,000009560	pFA=0.57390887	
	pMD=0,87272289	pMD=0,98487768	pMD=0.36664173	
Left-Caudate	pFA= 0,000000000	pFA= 0,000000000	pFA=0.69118693	
	pMD=0,09847239	pMD=0,21264017	pMD=0.43597231	
Left-Putamen	p FA= 0,459669934	p FA= 0,459669934	pFA=0.31942543	
	p MD=0,13223213	p MD=0,10076079	pMD=0.25857446	
Left-Pallidum	p FA= 0,133405924	p FA= 0,133405924	pFA=0.88922389	
	p MD=0,39342878	p MD=0,12683536	pMD=0.28558283	
Left-Hippocampus	p FA= 0,942310742	p FA= 0,942310742	pFA=0.18834797	
	pMD=0,35871816	pMD=0,57372753	pMD=0.11802857	
Left-Amygdala	pFA= 0,000655636	pFA= 0,000655636	pFA=0.09162024	
	pMD=0,94950376	pMD=0,93458657	pMD=0.06860081	
Left-Accumbens-area	pFA= 0,793979597	pFA= 0,793979597	pFA=0.28558283	
	pMD= 0,7729819	pMD= 0,48158662	pMD=0.64614153	
Right-Thalamus	pFA= 0,569025032	pFA=0,569025032	pFA=0.93832022	
	pMD=0,65344433	pMD=0,16990891	pMD=0.88922389	
Right-Caudate	pFA= 0,216268102	pFA= 0,216268102	pFA=0.22936762	
	pMD= 0,2740076	pMD= 0,89354783	pMD= 0.28095372	

Right-Putamen	pFA= 0,833039484	pFA= 0,833039484	pFA= 0.5123637	
	pMD=0,76353142	pMD=0,96569406	pMD= 0.31443634	
Right-Pallidum	pFA= 0,440790187	pFA= 0,440790187	pFA=0.89738232	
	pMD=0,86842427	pMD=0,77514738	pMD= 0.98765223	
Right-Hippocampus	pFA= 0,882438978	pFA= 0,882438978	pFA=0.84862442	
	pMD=0,27889273	pMD=0,30170544	pMD= 0.83249021	
Right-Amygdala	pFA= 0,694101103	pFA=0,694101103	pFA=0.97942184	
	pMD=0,09168579	pMD= 0,06194754	pMD=0.94653092	
Right-Accumbens-area	pFA= 0,20256490	pFA= 0,20256490	pFA=0.4239387	
	pMD=0,5408559	pMD=0,55545863	pMD=0.47333297	
ctx-rh-bankssts	pFA= 0,774635219	pFA= 0,774635219	pFA=0.04935815	
	pMD=0,43093581	pMD=0,30454471	pMD= 0.09565822	
ctx-rh-caudalanteriorcingulate	pFA= 0,386904795	pFA= 0,386904795	pFA=0.18834797	
	pMD=0,85131445	pMD=0,48637366	pMD=0.31942543	
ctx-rh-caudalmiddlefrontal	pFA= 0,112082316	pFA= 0,112082316	pFA=0.98765223	
	pMD=0,17554204	pMD=0,69126334	pMD=0.75300165	
ctx-rh-cuneus	pFA= 0,119366179	pFA=0,119366179	pFA=0.24575603	
	pMD= 0,33031037	pMD=0,62244264	pMD=0.16839262	
ctx-rh-entorhinal	pFA= 0,146926247	pFA=0,146926247	pFA=0.04817717	
	pMD=0,64460957	pMD= 0,30699337	pMD=0.02417259	
ctx-rh-fusiform	pFA= 0,106511454	pFA=0,106511454	pFA=0.15301155	
	pMD=0,80064831	pMD=0,56480924	pMD=0.29026323	
ctx-rh-inferiorparietal	pFA= 0,594911721	pFA=0,594911721	pFA=0.22147158	
	pMD=0,29226995	pMD=0,23455678	pMD=0.27184904	
ctx-rh-inferiortemporal	pFA= 0,433365834	pFA=0,433365834	pFA=0.08395556	
	pMD=0,69555323	pMD=0,30288513	pMD=0.1204746	

ctx-rh-isthmuscingulate	pFA=0,717479540	pFA=0,717567320	pFA=0.24997838	
	pMD=0,715479541	pMD= 0,27058944	pMD=0.33989675	
ctx-rh-lateraloccipital	pFA=0,54778905	pFA=0,45763301	pFA=0.16522704	
	pMD=0,760217480	pMD=0,35768258	pMD=0.22936762	
ctx-rh-lateralorbitofrontal	pFA= 0,125456132	pFA= 0,12545623	pFA=0.00173997	
	pMD=0,23299890	pMD= 0,87450030	pMD=0.00741976	
ctx-rh-lingual	pFA=0,77543098	pFA=0,765014420	pFA=0.93011607	
	pMD=0,76784454	pMD=0,54113581	pMD=0.97119364	
ctx-rh-medialorbitofrontal	pFA=0,67229087	pFA= 0,34523433	pFA=0.64614153	
	pMD=0,56299045	pMD=0,83180326	pMD=0.73738451	
ctx-rh-middletemporal	pFA=0,982428495	pFA=0,875090998	pFA=0.41798374	
	pMD=0,982426578	pMD=0,29950444	pMD=0.85671582	
ctx-rh-parahippocampal	pFA= 0,564760591	pFA=0,896745009	pFA=0.97942184	
	pMD=0,76558909	pMD=0,40061342	pMD=0.9137309	
ctx-rh-paracentral	pFA= 0,882438978	pFA=0,912312634	pFA=0.59517519	
	pMD=0,88338977	pMD=0,87015383	pMD=0.69882545	
ctx-rh-parsopercularis	pFA= 0,264015044	pFA=0,717479540	pFA=0.50574409	
	pMD=0,67453343	pMD= 0,34505999	pMD=0.11562168	
ctx-rh-parsorbitalis	pFA= 0,586254229	pFA=0,586223191	pFA=0.13065739	
	pMD=0,072405261	pMD=0,072767743	pMD=0.38895626	
ctx-rh-parstriangularis	pFA= 0,76995005	pFA=0,89054223	pFA=0.95474731	
	pMD=0,072405261	pMD=0,89646551	pMD=0.78453507	
ctx-rh-pericalcarine	pFA= 0,433369214	pFA= 0,51190290	pFA=0.29977811	
	pMD=0,78009235	pMD=0,81190339	pMD=0.09565822	
ctx-rh-postcentral	pFA= 0,722187564	pFA=0,871102895	pFA=0.35579006	
	pMD=0,89440004	pMD=0,97791006	pMD=0.92191935	
ctx-rh-posteriorcingulate	pFA= 0,98556760	pFA=0,556286637	pFA=0.28095372	
	pMD=0,404404556	pMD=0,72231714	pMD=0.52573721	

ctx-rh-precentral	pFA= 0,539521482	pFA=0,907745935	pFA=0.06255944	
	pMD=0,896622101	pMD=0,57084982	pMD=0.08965324	
ctx-rh-precuneus	pFA= 0,942310742	pFA=0,842310771	pFA=0.76872053	
	pMD=0,979034334	pMD=0,43250833	pMD=0.87294304	
ctx-rh-rostralanteriorcingulate	pFA= 0,165278080	pFA=0,165287902	pFA=0.36119034	
	pMD=0,165589202	pMD=0,43836723	pMD=0.14716743	
ctx-rh-rostralmiddlefrontal	pFA= 0,066604863	pFA=0,068804863	pFA=0.35579006	
	pMD=0,066604863	pMD=0,83765817	pMD=0.67605022	
ctx-rh-superiorfrontal	pFA= 0,603658589	pFA=0,908873028	pFA=0.62407621	
	pMD=0,673433023	pMD=0,71481473	pMD=0.72187505	
ctx-rh-superiorparietal	pFA= 0,437068934	pFA=0,785509344	pFA=0.05970785	
	pMD=0,894465202	pMD=0,16549381	pMD=0.09772998	
ctx-rh-superiortemporal	pFA= 0,028307333	pFA=0,028307333	pFA=0.97119364	
	pMD=0,70083643	pMD=0,60500628	pMD=0.55300945	
ctx-rh-supramarginal	pFA= 0,000000000	pFA=0,000000000	pFA=0.29976651	
	pMD=0,4690213	pMD=0,91823005	pMD=0.29976651	
ctx-rh-frontalpole	pFA= 0,000000000	pFA=0,000000000	pFA=0.20999581	
	pMD=0,82340155	pMD=0,45070104	pMD=0.27637582	
ctx-rh-temporalpole	pFA= 0,000001028	pFA=0,000001028	pFA=0.20626791	
	pMD=0,23708334	pMD=0,51834849	pMD=0.3046127	
ctx-rh-transversetemporal	pFA= 0,000029769	pFA=0,000029769	pFA=0.15006779	
	pMD=0,80127601	pMD=0,65536305	pMD=0.23338991	

Табела 10.2. Графови меркиза Коефициент на групирање (Статистичка споредба со помош на Mann-Whitney U rank test за мрежни мерки, $p < 0.05$)

Б) Ефикасностна мрежа

ROI	HC vs PD-nonMCI	HC vs PD-MCI	PD-nonMCI vs PD-MCI	
Ctx-lh-bankssts	pFA=0,379319720	pFA=0,849242483	pFA=0.41280153	
	pMD=0,28798959	pMD=0,19178555	pMD=0.15583635	
ctx-lh-insula	pFA=0,943039308	pFA=0,196610961	pFA=0.1024984	
	pMD=0,21221457	pMD=0,15006022	pMD=0.84274394	
ctx-lh-caudalanteriorcingulate	pFA=0,311181472	pFA=0,499581105	pFA=0.69529246	
	pMD=0,08436333	pMD=0,52554994	pMD=0.88272399	
ctx-lh-caudalmiddlefrontal	pFA=0,197323865	pFA=0,900888933	pFA=0.20895735	
	pMD=0,37833523	pMD=0,12707264	pMD=0.58624417	
ctx-lh-cuneus	pFA=0,230473109	pFA=0,808370093	pFA= 0.51826473	
	pMD=0,21463641	pMD=0,56368376	pMD=0.89880601	
ctx-lh-entorhinal	pFA=0,508152005	pFA=0,670042774	pFA=0.77185667	
	pMD=0,46534597	pMD=0,46947514	pMD=0.73324281	
ctx-lh-fusiform	pFA=0,166845945	pFA=0,728293221	pFA=0.06335683	
	pMD=0,48661686	pMD=0,61611027	pMD=0.39560632	
ctx-lh-inferiorparietal	pFA=0,151218335	pFA=0,383320583	pFA=0.93108846	
	pMD=0,48081074	pMD=0,59972495	pMD=0.59326325	
ctx-lh-inferiortemporal	pFA=0,278284122	pFA=0,932094011	pFA=0.28313065	

	pMD=0,35519266	pMD=0,90155276	pMD=0.83479293	
ctx-lh-isthmuscingulate	pFA=0,008823655	pFA=0,011191806	pFA=0.89075938	
	pMD=0,65870361	pMD=0,10854962	pMD=0.38438707	
ctx-lh-lateraloccipital	pFA=0,559195012	pFA=0,748068389	pFA=0.87470065	
	pMD=0,22167901	pMD=0,23278304	pMD=0.38438707	
ctx-lh-lateralorbitofrontal	pFA=0,249105065	pFA=0,728293221	pFA=0.23997513	
	pMD=0,37776131	pMD=0,69729397	pMD=0.85869335	
ctx-lh-lingual	pFA=0,138388485	pFA=0,984311432	pFA=0.11134743	
	pMD=0,60857713	pMD=0,98914102	pMD=0.59326325	
ctx-lh-medialorbitofrontal	pFA=0,758426809	pFA=0,225278373	pFA=0.18767807	
	pMD=0,62836411	pMD=0,19338746	pMD=0.71038742	
ctx-lh-middletemporal	pFA=0,180597324	pFA=0,613763528	pFA=0.58624417	
	pMD=0,11667815	pMD=0,22941075	pMD=0.67287631	
ctx-lh-parahippocampal	pFA=0,211721271	pFA=0,099914966	pFA=0.25240465	
	pMD=0,30516363	pMD=0,95490223	pMD=0.01658056	
ctx-lh-paracentral	pFA=0,275539161	pFA=0,748075357	pFA=0.51169791	
	pMD=0,68699331	pMD=0,78250104	pMD=0.68031732	
ctx-lh-parsopercularis	pFA=0,716257541	pFA=0,838983116	pFA=0.89880601	
	pMD=0,86410297	pMD=0,78853676	pMD=0.30178234	
ctx-lh-parsorbitalis	pFA=0,955406738	pFA=0,205840852	pFA=0.15882293	
	pMD=0,43199014	pMD=0,39482545	pMD=0.99594134	
ctx-lh-parstriangularis	pFA=0,428263107	pFA=0,240682096	pFA=0.04900036	

	pMD=0,50537818	pMD=0,3602706	pMD=0.93917893	
ctx-lh-pericalcarine	pFA=0,700077174	pFA=0,632291769	pFA=0.12324428	
	pMD=0,33981164	pMD=0,9466264	pMD=0.85071101	
ctx-lh-postcentral	pFA=0,124113028	pFA=0,768024769	pFA=0.2923566	
	pMD=0,90889339	pMD=0,40616811	pMD=0.43043192	
ctx-lh-posteriorcingulate	pFA=0,086951457	pFA=0,192105161	pFA=0.97159529	
	pMD=0,18818847	pMD=0,64285722	pMD=0.14713223	
ctx-lh-precentral	pFA=0,496294295	pFA=0,679648089	pFA=0.28771868	
	pMD=0,37710426	pMD=0,12946855	pMD=0.64343743	
ctx-lh-precuneus	pFA=0,032827065	pFA=0,586416335	pFA=0.16492575	
	pMD=0,38684098	pMD=0,15808339	pMD=0.38438707	
ctx-lh-rostralanteriorcingulate	pFA=0,933154590	pFA=0,114181924	pFA=0.11134743	
	pMD=0,10540924	pMD=0,62237446	pMD=0.53822336	
ctx-lh-rostralmiddlefrontal	pFA=0,092833369	pFA=0,491302298	pFA=0.28771868	
	pMD=0,79963235	pMD=0,17949117	pMD=0.52487485	
ctx-lh-superiorfrontal	pFA=0,442894231	pFA=0,708690438	pFA=0.47952665	
	pMD=0,7158656	pMD=0,23363153	pMD=0.33634923	
ctx-lh-superiorparietal	pFA=0,157516088	p=0,849242483	pFA=0.13345811	
	pMD=0,66548527	pMD=0,53514737	pMD=0.50517479	
ctx-lh-superiortemporal	pFA=0,180597324	pFA=0,952958549	pFA=0.20895735	
	pMD=0,84674492	pMD=0,99395815	pMD=0.68778959	

ctx-lh-supramarginal	pFA=0,318667978	pFA=0,849242483	pFA=0.43043192	
	pMD=0,19611834	pMD=0,76862543	pMD=0.54496092	
ctx-lh-frontalpole	pFA=0,145979344	pFA=0,427698471	pFA=0.02008994	
	pMD=0,74392015	pMD=0,34710927	pMD=0.51169791	
ctx-lh-temporalpole	pFA=0,859445984	pFA=0,362202865	pFA=0.28313065	
	pMD=0,79359674	pMD=0,98083697	pMD=0.26093623	
ctx-lh-transversetemporal	pFA=0,094042539	pFA=0,768024769	pFA=0.13610921	
	pMD=0,2082489	pMD=0,147414	pMD=0.96348452	
Left-Thalamus	pFA=0,000008771	pFA=0,000009560	pFA=0.83479293	
	pMD=0,2137907	pMD=0,24117027	pMD=0.32123439	
Left-Caudate	pFA=0,000001540	pFA=0,000453630	pFA=0.51822237	
	pMD=0,78162391	pMD=0,63376002	pMD=0.53818221	
Left-Putamen	pFA=0,306756667	pFA=0,708690438	pFA=0.60741561	
	pMD=0,80001391	pMD=0,73657295	pMD=0.54496092	
Left-Pallidum	pFA=0,540545627	pFA=0,828751040	pFA=0.79530627	
	pMD=0,67677689	pMD=0,28771291	pMD=0.2923566	
Left-Hippocampus	pFA=0,688608995	pFA=0,542138009	pFA=0.3466759	
	pMD=0,09710293	pMD=0,83073811	pMD=0.52487485	
Left-Amygdala	pFA=0,159349716	pFA=0,071461953	pFA=0.41280153	
	pMD=0,13912721	pMD=0,34839456	pMD=0.36254003	
Left-Accumbens-area	pFA=0,674936457	pFA=0,136775385	pFA=0.32123439	
	pMD=0,05940093	pMD=0,1948139	pMD=0.57926385	

Right-Thalamus	pFA=0,020990340	pFA=0,097251236	pFA=0.83479293	
	pMD=0,74271525	pMD=0,44260776	pMD=0.94727568	
Right-Caudate	pFA=0,616967550	pFA=0,670069442	pFA=0.26093623	
	pMD=0,24009533	pMD=0,94467178	pMD=0.25240465	
Right-Putamen	pFA=0,241532439	pFA=0,201193681	pFA=0.78746802	
	pMD=0,51189763	pMD=0,77032491	pMD=0.37336463	
Right-Pallidum	pFA=0,567585357	pFA=0,586405616	pFA=0.73324281	
	pMD=0,69999587	pMD=0,44188287	pMD=0.77185667	
Right-Hippocampus	pFA=0,343386972	pFA=0,984311432	pFA=0.36792754	
	pMD=0,5593342	pMD=0,37392789	pMD=0.97970882	
Right-Amygdala	pFA=0,779790185	pFA=0,641649351	pFA=0.85869335	
	pMD=0,8290307	pMD=0,63282712	pMD=0.6654672	
Right-Accumbens-area	pFA=0,037968239	pFA=0,768018317	pFA=0.20895735	
	pMD=0,50676253	pMD=0,78303595	pMD=0.35191412	
ctx-rh-bankssts	pFA=0,815768864	pFA=0,303441544	pFA=0.24406945	
	pMD=0,64760611	pMD=0,79417639	pMD=0.14713223	
ctx-rh-caudalanteriorcingulate	pFA=0,281047637	pFA=0,838983116	pFA=0.144315	
	pMD=0,80651458	pMD=0,97234611	pMD=0.43043192	
ctx-rh-caudalmiddlefrontal	pFA=0,711622356	pFA=0,994770178	pFA=0.5654215	
	pMD=0,91279171	pMD=0,54554837	pMD=0.59326325	
ctx-rh-cuneus	pFA=0,001758300	pFA=0,000736420	pFA=0.38997216	
	pMD=0,61170096	pMD=0,83114132	pMD=0.22408273	
ctx-rh-entorhinal	pFA=0,965309212	pFA=0,179031457	pFA=0.09421817	

	pMD=0,07530141	pMD=0,07085212	pMD=0.03842198	
ctx-rh-fusiform	pFA=0,854573793	pFA=0,196610961	pFA=0.11837161	
	pMD=0,63163485	pMD=0,82296543	pMD=0.40702118	
ctx-rh-inferiorparietal	pFA=0,616967550	pFA=0,303441544	pFA=0.53822336	
	pMD=0,97618293	pMD=0,8233387	pMD=0.33634923	
ctx-rh-inferiortemporal	pFA=0,975217040	pFA=0,235453760	pFA=0.13345811	
	pMD=0,79911424	pMD=0,47037945	pMD=0.47322746	
ctx-rh-isthmuscingulate	pFA=0,403346831	pFA=0,973855382	pFA=0.35720219	
	pMD=0,19808685	pMD=0,18632304	pMD=0.83479293	
ctx-rh-lateraloccipital	pFA=0,548798211	pFA=0,210591915	pFA=0.33634923	
	pMD=0,90644835	pMD=0,08050335	pMD=0.21266748	
ctx-rh-lateralorbitofrontal	pFA=0,038842818	pFA=0,670069442	pFA=0.02297825	
	pMD=0,64589005	pMD=0,71624547	pMD=0.06481884	
ctx-rh-lingual	pFA=0,859451285	pFA=0,708690438	pFA=0.68031732	
	pMD=0,81001096	pMD=0,70735805	pMD=0.67287631	
ctx-rh-medialorbitofrontal	pFA=0,218619648	pFA=0,632291769	pFA=0.59326325	
	pMD=0,80356794	pMD=0,72257245	pMD=0.53152786	
ctx-rh-middletemporal	pFA=0,938095757	FA=0,427711700	pFA=0.1981088	
	pMD=0,95213882	MD=0,5668443	pMD=0.76408507	
ctx-rh-parahippocampal	pFA=0,995042643	FA=0,973854634	pFA=0.9634847	
	pMD=0,69166148	MD=0,8139705	pMD=0.50517479	
ctx-rh-paracentral	pFA=0,665880335	FA=0,932094011	pFA=0.65074714	

	pMD=0,6564638	MD=0,42186183	pMD=0.97970882	
ctx-rh-parsopercularis	pFA=0,076090688	pFA=0,174840318	pFA=0.94727568	
	pMD=0,92792561	pMD=0,18229525	pMD=0.24406945	
ctx-rh-parsorbitalis	pFA=0,933154590	pFA=0,220303738	pFA=0.21642494	
	pMD=0,41646995	pMD=0,62076182	pMD=0.63616206	
ctx-rh-parstriangularis	pFA=0,116694083	pFA=0,225278373	pFA=0.9634847	
	pMD=0,25808124	pMD=0,9588783	pMD=0.87470065	
ctx-rh-pericalcarine	pFA=0,634572869	pFA=0,869836299	pFA=0.89075938	
	pMD=0,69898398	pMD=0,76155953	pMD=0.15583635	
ctx-rh-postcentral	pFA=0,532355562	pFA=0,728293221	pFA=0.33634923	
	pMD=0,98666702	pMD=0,9349239	pMD=0.85869335	
ctx-rh-posteriorcingulate	pFA=0,309706478	pFA=1,000000000	pFA=0.41863024	
	pMD=0,22732566	pMD=0,24147802	pMD=0.85869335	
ctx-rh-precentral	pFA=0,500235739	pFA=0,303441544	pFA=0.11134743	
	pMD=0,77729099	pMD=0,9349239	pMD=0.30657024	
ctx-rh-precuneus	pFA=0,428263107	pFA=0,613763528	pFA=0.6580906	
	pMD=0,60443269	pMD=0,21315515	pMD=0.91492969	
ctx-rh-rostralanteriorcingulate	pFA=0,997521345	pFA=0,849242483	pFA=0.71038742	
	pMD=0,73695051	pMD=0,59416572	pMD=0.27859245	
ctx-rh-rostralmiddlefrontal	pFA=0,089849086	pFA=0,900886110	pFA=0.16185263	
	pMD=0,19200572	pMD=0,42177999	pMD=0.89880601	
ctx-rh-superiorfrontal	pFA=0,544664154	pFA=0,466878732	pFA=0.81104415	
	pMD=0,82019838	pMD=0,37606014	pMD=0.51169791	

ctx-rh-superiorparietal	pFA=0,296572430	pFA=0,042821485	pFA=0.14153931	
	pMD=0,26875183	pMD=0,53542546	pMD=0.11134743	
ctx-rh-superiortemporal	pFA=0,022049218	pFA=0,092076033	pFA=0.93917893	
	pMD=0,88280556	pMD=0,10362106	pMD=0.47322746	
ctx-rh-supramarginal	pFA=0,000000000	pFA=0,000000000	pFA=0.30376736	
	pMD=0,66139785	pMD=0,96265341	pMD=0.30376736	
ctx-rh-frontalpole	pFA=0,000000002	pFA=0,000014734	pFA=0.38997216	
	pMD=0,49307228	pMD=0,81790755	pMD=0.67287631	
ctx-rh-temporalpole	pFA=0,000078672	pFA=0,027180247	pFA=0.26093623	
	pMD=0,0971451	pMD=0,73816881	pMD=0.68778959	
ctx-rh-transversetemporal	pFA=0,002307091	pFA=0,420114388	pFA=0.16492362	
	pMD=0,3862769	pMD=0,85074677	pMD=0.35719976	

В) Ячина на нодус

РОИ	КГ vs ПБ-без ЛКД (p-вредност)	КГ vs ПБ-ЛКД (p-вредност)	ПБ-без ЛКД vs ПБ-ЛКД (p-вредност)	
Ctx-lh-bankssts	pFA=0,616886075	pFA= 0,187675752	pFA= 0.01891344	
	pMD=0,07652621	pMD= 0,80580518	pMD=0.01599027	
ctx-lh-insula	pFA=0,502748835	pFA=0,192105161	pFA= 0.03668118	
	pMD=0,59507298	pMD=0,4562792	pMD=0.05179305	
ctx-lh-caudalanteriorcingulate	pFA=0,198145170	pFA=0,053159397	pFA=0.429943	
	pMD=0,25782784	pMD=0,51165346	pMD=0.41798374	
ctx-lh-caudalmiddlefrontal	pFA=0,283314752	pFA=0,047026543	pFA=0.20258831	

	pMD=0,54019133	pMD=0,85319184	pMD=0.51902821	
ctx-lh-cuneus	pFA=0,075453714	pFA=0,474931613	pFA=0.36664173	
	pMD=0,05312783	pMD=0,59566278	pMD=0.56690095	
ctx-lh-entorhinal	pFA=0,594903602	pFA=0,698935386	pFA=0.25425114	
	pMD=0,67315174	pMD=0,70956703	pMD=0.21377224	
ctx-lh-fusiform	pFA=0,440793545	pFA=0,660544143	pFA=0.27184904	
	pMD=0,50611747	pMD=0,78098721	pMD=0.49264114	
ctx-lh-inferiorparietal	pFA=0,056968669	pFA=0,838978569	pFA=0.17160352	
	pMD=0,98668549	pMD=0,55184627	pMD=0.21759742	
ctx-lh-inferiortemporal	pFA=0,726906133	pFA=0,412596949	pFA=0.21759742	
	pMD=0,86187472	pMD=0,29876927	pMD=0.20626791	
ctx-lh-isthmuscingulate	pFA=0,000246867	pFA=0,003250054	pFA=0.66852263	
	pMD=0,78763386	pMD=0,80710012	pMD=0.58095756	
ctx-lh-lateraloccipital	pFA=0,238045137	pFA=0,507946028	pFA=0.79247628	
	pMD=0,3158588	pMD=0,26308598	pMD=0.9137309	
ctx-lh-lateralorbitofrontal	pFA=0,264015044	pFA=0,405159820	pFA=0.05832299	
	pMD=0,83346939	pMD=0,57561643	pMD=0.07018385	
ctx-lh-lingual	pFA=0,581901110	pFA=0,089572676	pFA=0.09162024	
	pMD=0,67681481	pMD=0,59039704	pMD=0.16839262	
ctx-lh-medialorbitofrontal	pFA=0,043063029	pFA=0,390528088	pFA=0.400417	
	pMD=0,68066966	pMD=0,38175242	pMD=0.38895626	

ctx-lh-middletemporal	pFA=0,245641762	pFA=0,420114388	pFA=0.07179675	
	pMD=0,5226587	pMD=0,53592525	pMD=0.09565822	
ctx-lh-parahippocampal	pFA=0,823231746	pFA=0,019283092	pFA=0.00462354	
	pMD=0,82080962	pMD=0,56944536	pMD=0.00140672	
ctx-lh-paracentral	pFA=0,135041683	pFA=0,267975401	pFA=0.97119364	
	pMD=0,78366984	pMD=0,97902038	pMD=0.68361034	
ctx-lh-parsopercularis	pFA=0,769820391	pFA=0,335279320	pFA=0.67605022	
	pMD=0,61214654	pMD=0,4845127	pMD=0.81642626	
ctx-lh-parsorbitalis	pFA=0,245638293	pFA=0,042821485	pFA=0.18151103	
	pMD=0,79686468	pMD=0,40941603	pMD=0.02111273	
ctx-lh-parstriangularis	pFA=0,506768243	pFA=0,362244097	pFA=0.95474731	
	pMD=0,60378348	pMD=0,80636825	pMD=0.6912023	
ctx-lh-pericalcarine	pFA=0,547869420	pFA=0,483073150	pFA=0.97942184	
	pMD=0,58931299	pMD=0,09063481	pMD=0.80043908	
ctx-lh-postcentral	pFA=0,125456132	pFA=0,491302298	pFA=0.66852263	
	pMD=0,86197324	pMD=0,92582561	pMD=0.44824946	
ctx-lh-posteriorcingulate	pFA=0,011728142	pFA=0,133351306	pFA=0.40622268	
	pMD=0,94915259	pMD=0,85324119	pMD=0.73738451	
ctx-lh-precentral	pFA=0,103809539	pFA=0,215408397	pFA=0.9629685	
	pMA=0,60895383	pMD=0,587029	pMD=0.85671582	
ctx-lh-precuneus	pFA=0,007142574	pFA=0,009623008	pFA=0.63875051	
	pMD=0,85064288	pMD=0,57100696	pMD=0.82444905	

ctx-lh-rostralanteriorcingulate	pFA=0,599277925	pFA=0,420114388	pFA=0.58804651	
	pMD=0,09454012	pMD=0,78699632	pMD=0.33989675	
ctx-lh-rostralmiddlefrontal	pFA=0,937304208	pFA=0,412596949	pFA=0.41798374	
	pMD=0,75746955	pMD=0,78088829	pMD=0.60234306	
ctx-lh-superiorfrontal	pFA=0,867561926	pFA=0,038949789	pFA=0.01271414	
	pMD=0,10315959	pMD=0,65299323	pMD=0.00765145	
ctx-lh-superiorparietal	pFA=0,813451543	pFA=0,568504649	pFA=0.51902821	
	pMD=0,2420971	pMD=0,45577783	pMD=0.29026323	
ctx-lh-superiortemporal	pFA=0,527115854	pFA=0,491302298	pFA=0.15006779	
	pMD=0,49820317	pMD=0,6111686	pMD=0.15301155	
ctx-lh-supramarginal	pFA=0,872516002	pFA=0,048501059	pFA=0.01739809	
	pMD=0,48289681	pMD=0,09677458	pMD=0.03857801	
ctx-lh-frontalpole	pFA=0,997489568	pFA=0,303427700	pFA=0.29026323	
	pMD=0,58352709	pMD=0,74022375	pMD=0.08582129	
ctx-lh-temporalpole	pFA=0,429680946	pFA=0,474931613	pFA=0.98765223	
	pMD=0,87641593	pMD=0,57290781	pMD=0.98765223	
ctx-lh-transversetemporal	pFA=0,366525756	pFA=1,000000000	pFA=0.53249027	
	pMD=0,78621652	pMD=0,73498309	pMD=0.73738451	
Left-Thalamus	pFA=0,086389862	pFA=0,245977853	pFA=0.90555161	
	pMD=0,24580513	pMD=0,08067555	pMD=0.65356764	

Left-Caudate	pFA=0,000000000	pFA=0,000000008	pFA=0.0902431	
	pMD=0,85806146	pMD=0,78409047	pMD=0.88514842	
Left-Putamen	pFA=0,877475084	pFA=0,973855382	pFA=0.80842267	
	pMD=0,77400401	pMD=0,92158332	pMD=0.63875051	
Left-Pallidum	pFA=0,001467919	pFA=0,000431790	pFA=0.13872331	
	pMD=0,24183157	pMD=0,91735561	pMD=0.17816243	
Left-Hippocampus	pFA=0,634717338	pFA=0,183322187	pFA=0.23746196	
	pMD=0,98456206	pMD=0,31499729	pMD=0.80842267	
Left-Amygdala	pFA=0,000001932	pFA=0,000010917	pFA=0.429943	
	pMD=0,29942936	pMD=0,7748377	pMD=0.38895626	
Left-Accumbens-area	pFA=0,031638217	pFA=0,013971458	pFA=0.12296012	
	pMD=0,89956557	pMD=0,2036349	pMD=0.03228352	
Right-Thalamus	pFA=0,000000414	pFA=0,000012314	pFA=0.30949877	
	pMD=0,62265895	pMD=0,37719184	pMD=0.20999581	
Right-Caudate	pFA=0,907323911	pFA=0,900888933	pFA=0.68361034	
	pMD=0,67365691	pMD=0,65779278	pMD=0.70647909	
Right-Putamen	pFA=0,369874976	pFA=0,550858760	pFA=0.14716743	
	pMD=0,96666137	pMD=0,26695361	pMD=0.17816243	
Right-Pallidum	pFA=0,603658589	pFA=0,911276031	pFA=0.55993431	
	pMD=0,17915533	pMD=0,19145875	pMD=0.6313952	
Right-Hippocampus	pFA=0,599277925	pFA=0,880167320	pFA=0.41207833	

	pMD=0,31146601	pMD=0,53811879	pMD=0.48615855	
Right-Amygdala	pFA=0,573299095	pFA=0,507946028	pFA=0.99588393	
	pMD=0,36870618	pMD=0,35880033	pMD=0.92191935	
Right-Accumbens-area	pFA=0,303548307	pFA=0,932094011	pFA=0.49916977	
	pMD=0,34447316	pMD=0,15206447	pMD=0.76084875	
ctx-rh-bankssts	pFA=0,569025032	pFA=0,328745481	pFA=0.07343988	
	pMD=0,68914786	pMD=0,59625272	pMD=0.02986811	
ctx-rh-caudalanteriorcingulate	pFA=0,510804478	pFA=0,679648089	pFA=0.80043908	
	pMD=0,72099429	pMD=0,58363661	pMD=0.64614153	
ctx-rh-caudalmiddlefrontal	pFA=0,114952643	pFA=0,900888933	pFA=0.20999581	
	pMD=0,06501674	pMD=0,87868955	pMD=0.32955813	
ctx-rh-cuneus	pFA=0,010153373	pFA=0,818547937	pFA=0.05696493	
	pMD=0,9679575	pMD=0,23076168	pMD=0.06111987	
ctx-rh-entorhinal	pFA=0,031636966	pFA=0,942519707	pFA=0.10863205	
	pMD=0,53722611	pMD=0,31168595	pMD=0.04817717	
ctx-rh-fusiform	pFA=0,006374302	pFA=0,021409465	pFA=0.76084875	
	pMD=0,65894035	pMD=0,11803645	pMD=0.84054894	
ctx-rh-inferiorparietal	pFA=0,089908884	pFA=0,027180247	pFA=0.19895676	
	pMD=0,53464053	pMD=0,99695457	pMD=0.05563328	
ctx-rh-inferiortemporal	pFA=0,054551760	pFA=0,018613159	pFA=0.24575603	
	pMD=0,3138052	pMD=0,43874049	pMD=0.17486002	

ctx-rh-isthmuscingulate	pFA=0,922300259	pFA=0,718468670	pFA=0.65356764	
	pMD=0,18167811	pMD=0,33889862	pMD=0.88922389	
ctx-rh-lateraloccipital	pFA=0,630239070	pFA=0,420114388	pFA=0.15301155	
	pMD=0,34458352	pMD=0,43164035	pMD=0.14716743	
ctx-rh-lateralorbitofrontal	FpA=0,712782224	pFA=0,262353272	pFA=0.101981	
	pMD=0,60482961	pMD=0,39159954	pMD=0.06704723	
ctx-rh-lingual	pFA=0,280500614	pFA=0,183322187	pFA=0.55993431	
	pMD=0,57380587	pMD=0,74908047	pMD=0.98765223	
ctx-rh-medialorbitofrontal	pFA=0,514857449	pFA=0,798235298	pFA=0.76084875	
	pMD=0,2266822	pMD=0,28012568	pMD=0.55993431	
ctx-rh-middletemporal	pFA=0,608053587	pFA=0,315927198	pFA=0.37214415	
	pMD=0,5843407	pMD=0,34816374	pMD=0.60234306	
ctx-rh-parahippocampal	pFA=0,274925931	pFA=0,427698471	pFA=0.67605022	
	pMD=0,62723103	pMD=0,77596618	pMD=0.60234306	
ctx-rh-paracentral	pFA=0,535370078	pFA=0,507958175	pFA=0.84054894	
	pMD=0,99984836	pMD=0,25851606	pMD=0.72961595	
ctx-rh-parsopercularis	pFA=0,105153609	pFA=0,577427787	pFA=0.05563328	
	pMD=0,61398911	pMD=0,41478513	pMD=0.03576295	
ctx-rh-parsorbitalis	pFA=0,774635219	pFA=0,369191942	pFA=0.26294847	
	pMD=0,29524811	pMD=0,89112552	pMD=0.36119034	
ctx-rh-parstriangularis	pFA=0,001287694	pFA=0,007343439	pFA=0.70647909	

	pMD=0,72265887	pMD=0,14714554	pMD=0.93832022	
ctx-rh-pericalcarine	pFA=0,745882567	pFA=0,362244097	pFA=0.25425114	
	pMD=0,81193533	pMD=0,24518272	pMD=0.429943	
ctx-rh-postcentral	pFA=0,312506835	pFA=0,328745481	pFA=0.84054894	
	pMD=0,79737646	pMD=0,95893335	pMD=0.92191935	
ctx-rh-posteriorcingulate	pFA=0,204806529	pFA=0,220303738	pFA=0.67605022	
	pMD=0,61688396	pMD=0,07258779	pMD=0.9137309	
ctx-rh-precentral	pFA=0,340416949	pFA=0,550858760	pFA=0.6912023	
	pMD=0,27021632	pMD=0,84294475	pMD=0.85671582	
ctx-rh-precuneus	pFA=0,722187564	pFA=0,679648089	pFA=0.97119364	
	pMD=0,89895894	pMD=0,22590155	pMD=0.80842267	
ctx-rh-rostralanteriorcingulate	pFA=0,390367291	pFA=0,808375473	pFA=0.43599639	
	pMD=0,27565546	pMD=0,24448685	pMD=0.54612684	
ctx-rh-rostralmiddlefrontal	pFA=0,847798373	pFA=0,768018317	pFA=0.92191935	
	pMD=0,3146963	pMD=0,65980229	pMD=0.53249027	
ctx-rh-superiorfrontal	pFA=0,789131096	pFA=0,758029921	pFA=0.98765223	
	pMD=0,34191342	pMD=0,92034707	pMD=0.93832022	
ctx-rh-superiorparietal	pFA=0,494760850	pFA=0,623002656	pFA=0.99588393	
	pMD=0,66615478	pMD=0,0925786	pMD=0.97119364	
ctx-rh-superiortemporal	pFA=0,128590573	pFA=0,205853835	pFA=0.93832022	
	pMD=0,22285117	pMD=0,98854595	pMD=0.79247628	
ctx-rh-supramarginal	pFA=0,000000000	pFA=0,000000000	pFA=0.22654033	

	pMD=0,5510899	pMD=0,71357311	pMD=0.22654033	
ctx-rh-frontalpole	pFA=0,000051362	pFA=0,001176342	pFA=0.97119364	
	pMD=0,46473769	pMD=0,7197456	pMD=0.38895626	
ctx-rh-temporalpole	pFA=0,000583970	pFA=0,038949789	pFA=0.75300165	
	pMD=0,59325825	pMD=0,85780715	pMD=0.80043908	
ctx-rh-transversetemporal	pFA=0,000014742	pFA=0,065495833	pFA=0.14431012	
	pMD=0,39045724	pMD=0,55552893	pMD=0.09772998	

10.2. Графова анализа

Структурни Мозочни Мрежи : Статистички компарации на мрежи помеѓу групите.

Додаток 3

Функционални мозочни конектоми: Карактеристики на глобални мрежи

а) Коефициент на групирање

	HC vs PD-nonMCI (p-вредност)	HC vs PD-MCI (p-вредност)	PD-nonMCI vs PD-MCI (p-вредност)	
ctx-lh-bankssts	0,46231523	0,302820328	0,525727429	
ctx-lh-caudalanteriorcingulate	0,84730343	0,197196765	0,131749063	
ctx-lh-caudalmiddlefrontal	0,40794887	0,252784496	0,167285659	
ctx-lh-cuneus	0,08243877	0,086549015	0,515946006	
ctx-lh-entorhinal	0,23524693	0,930883442	0,482271166	
ctx-lh-fusiform	0,10937966	0,788184561	0,593123542	
ctx-lh-inferiorparietal	0,02361984	0,602643199	0,206104006	
ctx-lh-inferiortemporal	0,95870307	0,093484229	0,411942546	

ctx-lh-isthmuscingulate	0,55228010	0,708654106	0,185765519	
ctx-lh-lateraloccipital	0,52068497	0,6560267	0,565391851	
ctx-lh-lateralorbitofrontal	0,43140354	0,236175847	0,146764659	
ctx-lh-lingual	0,85978301	0,6240431	0,3612853	
ctx-lh-medialorbitofrontal	0,93294241	0,908500813	0,035848761	
ctx-lh-middletemporal	0,10453149	0,88076107	0,881751855	
ctx-lh-parahippocampal	0,43288259	0,425610349	0,7888188	
ctx-lh-paracentral	0,04493230	0,870033167	0,644783808	
ctx-lh-parsopercularis	0,12368431	0,830746483	0,457000713	
ctx-lh-parsorbitalis	0,07021581	0,292866668	0,690812585	
ctx-lh-parstriangularis	0,47611836	0,906330225	0,216536422	
ctx-lh-pericalcarine	0,55800132	0,067008637	0,443701564	
ctx-lh-postcentral	0,02401921	0,050613034	0,782387663	
ctx-lh-posteriorcingulate	0,29986769	0,851133683	0,028738185	
ctx-lh-precentral	0,18913279	0,671328149	0,987147776	
ctx-lh-precuneus	0,04888685	0,01764462	0,166700674	
ctx-lh-rostralanteriorcingulate	0,68322055	0,341955838	0,958987818	
ctx-lh-rostralmiddlefrontal	0,07003158	0,132609519	0,544303296	
ctx-lh-superiorfrontal	0,75018893	0,01393054	0,551283411	
ctx-lh-superiorparietal	0,21282164	0,382884249	0,353496234	
ctx-lh-superiortemporal	0,65801203	0,627600659	0,9950057	
ctx-lh-supramarginal	0,16240993	0,758525008	0,482926121	
ctx-lh-frontalpole	0,85083738	0,929466856	0,928742289	
ctx-lh-temporalpole	0,37952419	0,693817973	0,935940235	
ctx-lh-transversetemporal	0,20803565	0,110508704	0,093478555	
ctx-lh-insula	0,29587395	0,2435456	0,534114717	
Left-Thalamus	0,02577115	0,018213542	0,302699016	

Left-Caudate	0,43458818	0,517224394	0,858536729	
Left-Putamen	0,22605029	0,807654849	0,417030772	
Left-Pallidum	0,54317983	0,741512938	0,225527907	
Left-Hippocampus	0,84227830	0,149267758	0,278581052	
Left-Amygdala	0,31151061	0,018487292	0,012603221	
Left-Accumbens-area	0,89771723	0,580323918	0,881811583	
Right-Thalamus	0,53360870	0,03887509	0,976027613	
Right-Caudate	0,53805326	0,997271299	0,09922318	
Right-Putamen	0,60380346	0,502250912	0,623145513	
Right-Pallidum	0,22415141	0,247395117	0,072726458	
Right-Hippocampus	0,33809542	0,56661323	0,591334629	
Right-Amygdala	0,50273012	0,015742079	0,336929375	
Right-Accumbens-area	0,80919372	0,984239267	0,248989838	
ctx-rh-bankssts	0,09545855	0,885710155	0,635821961	
ctx-rh-caudalanteriorcingulate	0,52351083	0,577679643	0,691925573	
ctx-rh-caudalmiddlefrontal	0,30106989	0,564303216	0,022682961	
ctx-rh-cuneus	0,02198909	0,738598551	0,882853287	
ctx-rh-entorhinal	0,30493816	0,660644543	0,190966987	
ctx-rh-fusiform	0,19928567	0,369940456	0,315885567	
ctx-rh-inferiorparietal	0,10382935	0,957729167	0,753809636	
ctx-rh-inferiortemporal	0,20727530	0,122109703	0,392358759	
ctx-rh-isthmuscingulate	0,04557114	0,101631601	0,102744565	
ctx-rh-lateraloccipital	0,34013188	0,482876175	0,488804179	
ctx-rh-lateralorbitofrontal	0,99653876	0,902185849	0,853812082	
ctx-rh-lingual	0,66376845	0,85924153	0,979040543	
ctx-rh-medialorbitofrontal	0,32275388	0,104998101	0,521543881	
ctx-rh-middletemporal	0,83398260	0,993996396	0,901150397	

ctx-rh-parahippocampal	0,64676280	0,039711928	0,707132891	
ctx-rh-paracentral	0,36120062	0,474283928	0,369649013	
ctx-rh-parsopercularis	0,83220833	0,23068256	0,525840169	
ctx-rh-parsorbitalis	0,96342072	0,952400805	0,261778983	
ctx-rh-parstriangularis	0,07923053	0,110727864	0,200649552	
ctx-rh-pericalcarine	0,79633999	0,587626435	0,307951218	
ctx-rh-postcentral	0,28662473	0,56817932	0,029950869	
ctx-rh-posteriorcingulate	0,94243029	0,532962819	0,365654758	
ctx-rh-precentral	0,52785896	0,747223828	0,879096354	
ctx-rh-precuneus	0,28788555	0,159445405	0,144110536	
ctx-rh-rostralanteriorcingulate	0,14579110	0,387379548	0,423831732	
ctx-rh-rostralmiddlefrontal	0,63116741	0,234939754	0,067510103	
ctx-rh-superiorfrontal	0,75389356	0,045288042	0,795207206	
ctx-rh-superiorparietal	0,89969686	0,244132981	0,993499704	
ctx-rh-superiortemporal	0,54976181	0,556758706	0,449736505	
ctx-rh-supramarginal	0,32584165	0,505681069	0,61728746	
ctx-rh-frontalpole	0,10768114	0,413065449	0,326221747	
ctx-rh-temporalpole	0,36922331	0,3905162	0,417322258	
ctx-rh-transversetemporal	0,67008989	0,141667447	0,661032815	

Б) Ефикасност на мрежа

	HC vs PD-nonMCI (p-вредност)	HC vs PD-MCI (p-вредност)	PD-nonMCI vs PD-MCI (p-вредност)	
ctx-lh-bankssts	0,11065188	0,365290784	0,286645894	
ctx-lh-caudalanteriorcingulate	0,01298228	0,398643573	0,847413422	
ctx-lh-caudalmiddlefrontal	0,35955197	0,934100751	0,448430452	
ctx-lh-cuneus	0,98194564	0,917045202	0,987352453	
ctx-lh-entorhinal	0,56112582	0,975883073	0,994352028	
ctx-lh-fusiform	0,39489654	0,426940204	0,327043936	
ctx-lh-inferiorparietal	0,50427724	0,478828300	0,586533581	
ctx-lh-inferiortemporal	0,41848899	0,559750536	0,587301494	
ctx-lh-isthmuscingulate	0,98829582	0,913043157	0,32670222	
ctx-lh-lateraloccipital	0,58621448	0,618138780	0,82049035	
ctx-lh-lateralorbitofrontal	0,49059994	0,777688447	0,933032869	
ctx-lh-lingual	0,29454348	0,980067190	0,609051451	
ctx-lh-medialorbitofrontal	0,80057798	0,939436861	0,026137635	
ctx-lh-middletemporal	0,78813178	0,028350344	0,727827718	
ctx-lh-parahippocampal	0,75130350	0,464961629	0,772169258	
ctx-lh-paracentral	0,01511385	0,383076226	0,151746317	
ctx-lh-parsopercularis	0,53094653	0,581803635	0,186869904	
ctx-lh-parsorbitalis	0,49038210	0,735231771	0,127335087	
ctx-lh-parstriangularis	0,48936908	0,265988921	0,813899333	
ctx-lh-pericalcarine	0,31766649	0,608041029	0,757325275	
ctx-lh-postcentral	0,97369818	0,253904927	0,986289563	
ctx-lh-posteriorcingulate	0,13472021	0,438003741	0,516024237	
ctx-lh-precentral			0,180057041	
ctx-lh-precuneus	0,78263973	0,742993259	0,02854902	
ctx-lh-rostralanteriorcingulate	0,92985523	0,239488503	0,214393902	

ctx-lh-rostralmiddlefrontal	0,09325871	0,443266856	0,976726465	
ctx-lh-superiorfrontal	0,12223003	0,158326423	0,399369649	
ctx-lh-superiorparietal	0,53754839	0,165947998	0,882810811	
ctx-lh-superiortemporal	0,79737938	0,260794600	0,8603659	
ctx-lh-supramarginal	0,65622186	0,090731425	0,103446153	
ctx-lh-frontalpole	0,13151503	0,632422445	0,250093603	
ctx-lh-temporalpole	0,18994004	0,931326817	0,733164154	
ctx-lh-transversetemporal	0,37588883	0,110366850	0,620299028	
ctx-lh-insula	0,88321318	0,268415728	0,160255863	
Left-Thalamus	0,57468084	0,880601140	0,522000504	
Left-Caudate	0,85694200	0,220459962	0,239485421	
Left-Putamen	0,32485901	0,503028925	0,498961787	
Left-Pallidum	0,70542242	0,866782877	0,983492961	
Left-Hippocampus	0,18818174	0,164832231	0,888230414	
Left-Amygdala	0,04451722	0,026586459	0,657482974	
Left-Accumbens-area	0,84194688	0,902244274	0,388955629	
Right-Thalamus	0,92294612	0,486850683	0,546700783	
Right-Caudate	0,63753901	0,678287493	0,585371932	
Right-Putamen	0,91672176	0,239507632	0,518952295	
Right-Pallidum	0,83409624	0,634609001	0,615735721	
Right-Hippocampus	0,84483736	0,884342707	0,631343936	
Right-Amygdala	0,92503327	0,314742934	0,251373902	
Right-Accumbens-area	0,71174271	0,557169652	0,747429451	
ctx-rh-bankssts	0,96494883	0,348818821	0,2190456	
ctx-rh-caudalanteriorcingulate	0,64561903	0,456962115	0,595847069	
		0,148769750	0,534603021	

ctx-rh-caudalmiddlefrontal	0,79587592			
ctx-rh-cuneus	0,76972140	0,556237878	0,773911914	
ctx-rh-entorhinal	0,54125521	0,460497184	0,490541056	
ctx-rh-fusiform	0,42178987	0,474219088	0,249310285	
ctx-rh-inferiorparietal	0,72069025	0,430235951	0,904122562	
ctx-rh-inferiortemporal	0,58246841	0,252026167	0,03301029	
ctx-rh-isthmuscingulate	0,65554617	0,404272926	0,175743404	
ctx-rh-lateraloccipital	0,80453594	0,433588281	0,247171005	
ctx-rh-lateralorbitofrontal	0,74510777	0,910585274	0,147273938	
ctx-rh-lingual	0,05247637	0,145423017	0,777297503	
ctx-rh-medialorbitofrontal	0,08166828	0,084341798	0,691376529	
ctx-rh-middletemporal	0,93294563	0,879928757	0,218471602	
ctx-rh-parahippocampal	0,88209864	0,760281428	0,601904162	
ctx-rh-paracentral	0,60379427	0,261872572	0,822115881	
ctx-rh-parsopercularis	0,91042371	0,475889002	0,861488864	
ctx-rh-parsorbitalis	0,87882598	0,123319954	0,645301879	
ctx-rh-parstriangularis	0,11930208	0,166993923	0,204546621	
ctx-rh-pericalcarine	0,51957932	0,523006744	0,156661103	
ctx-rh-postcentral	0,25485664	0,549606241	0,915695169	
ctx-rh-posteriorcingulate	0,47439468	0,909495549	0,765363311	
ctx-rh-precentral	0,59040053	0,592379008	0,944887696	
ctx-rh-precuneus	0,69381887	0,081498072	0,566316209	
ctx-rh-rostralanteriorcingulate	0,22803696	0,839199714	0,017147691	
ctx-rh-rostralmiddlefrontal	0,58105338	0,029644475	0,8303926	
ctx-rh-superiorfrontal	0,70530791	0,223785375	0,171388175	
ctx-rh-superiorparietal	0,92245223	0,776632403	0,06921914	
ctx-rh-superiortemporal	0,63054588	0,279997539	0,823777389	

ctx-rh-supramarginal	0,52296676	0,870231508	0,902599103	
ctx-rh-frontalpole	0,46003834	0,433777064	0,064355544	
ctx-rh-temporalpole	0,26375571	0,428467260	0,321018584	
ctx-rh-transversetemporal	0,59290324	0,167215699	0,238813542	

В) Јачина на нодус

	HC vs PD-nonMCI (p-вредност)	HC vs PD-MCI (p-вредност)	PD-nonMCI vs PD-MCI (p-вредност)	
ctx-lh-bankssts	0,23592620	0,806753317	0,100532803	
ctx-lh-caudalanteriorcingulate	0,15099382	0,959072973	0,557781979	
ctx-lh-caudalmiddlefrontal	0,49630342	0,467721152	0,677433959	
ctx-lh-cuneus	0,28714200	0,233752511	0,738643197	
ctx-lh-entorhinal	0,41515561	0,291972793	0,398002217	
ctx-lh-fusiform	0,64361555	0,166085301	0,247869175	
ctx-lh-inferiorparietal	0,86179606	0,032694438	0,123765338	
ctx-lh-inferiortemporal	0,32646056	0,036415836	0,680121714	
ctx-lh-isthmuscingulate	0,84232072	0,699563110	0,015132688	
ctx-lh-lateraloccipital	0,67777249	0,067039973	0,221044071	
ctx-lh-lateralorbitofrontal	0,46470534	0,012876276	0,686409298	
ctx-lh-lingual	0,38849760	0,370065922	0,161570093	
ctx-lh-medialorbitofrontal	0,60798427	0,171719151	0,035014993	
ctx-lh-middletemporal	0,12171143	0,701656646	0,398250134	
ctx-lh-parahippocampal	0,53316778	0,021521713	0,030674415	
ctx-lh-paracentral	0,02045413	0,471338881	0,997864127	
ctx-lh-parsopercularis	0,27928647	0,443085935	0,337165272	
ctx-lh-parsorbitalis	0,68312424	0,100357388	0,077013948	
ctx-lh-parstriangularis	0,62956436	0,560321795	0,946074538	

ctx-lh-pericalcarine	0,89671223	0,326947071	0,790523471	
ctx-lh-postcentral	0,63306214	0,118604484	0,822691803	
ctx-lh-posteriorcingulate	0,00557230	0,232523983	0,014267943	
ctx-lh-precentral	0,19149862	0,936367372	0,876637016	
ctx-lh-precuneus	0,81203729	0,049304848	0,012614047	
ctx-lh-rostralanteriorcingulate	0,95475518	0,778328253	0,778587478	
ctx-lh-rostralmiddlefrontal	0,45136422	0,670181668	0,959080879	
ctx-lh-superiorfrontal	0,92924019	0,345224620	0,967213144	
ctx-lh-superiorparietal	0,13282970	0,560654266	0,226531187	
ctx-lh-superiortemporal	0,13530331	0,871954904	0,89736099	
ctx-lh-supramarginal	0,18159420	0,986911709	0,889967345	
ctx-lh-frontalpole	0,98805122	0,745354223	0,541599018	
ctx-lh-temporalpole	0,83788569	0,638602792	0,149616442	
ctx-lh-transversetemporal	0,36455822	0,213301065	0,251754241	
ctx-lh-insula	0,88601288	0,593942129	0,43172719	
Left-Thalamus	0,01936316	0,267216269	0,084351953	
Left-Caudate	0,20696115	0,572184065	0,096710868	
Left-Putamen	0,50856638	0,208837946	0,572597405	
Left-Pallidum	0,54189009	0,667717266	0,527428874	
Left-Hippocampus	0,69397843	0,859867825	0,514409943	
Left-Amygdala	0,72370750	0,038794260	0,396770608	
Left-Accumbens-area	0,80827556	0,968445860	0,236169779	
Right-Thalamus	0,45667879	0,262675811	0,633940702	
Right-Caudate	0,58061852	0,685597288	0,656905062	
Right-Putamen	0,49648661	0,682429658	0,232998471	
Right-Pallidum	0,66896378	0,175486119	0,050406524	
Right-Hippocampus	0,57664283	0,713945990	0,937129908	

Right-Amygdala	0,55461073	0,017037521	0,433733363	
Right-Accumbens-area	0,63723774	0,835760661	0,544424905	
ctx-rh-bankssts	0,79303304	0,115908919	0,948535556	
ctx-rh-caudalanteriorcingulate	0,51732625	0,179964619	0,921530346	
ctx-rh-caudalmiddlefrontal	0,60693106	0,652033380	0,394996875	
ctx-rh-cuneus	0,02328800	0,216316418	0,019324366	
ctx-rh-entorhinal	0,24996212	0,211354953	0,909413132	
ctx-rh-fusiform	0,14543719	0,460826222	0,603558903	
ctx-rh-inferiorparietal	0,18826572	0,881365789	0,562775045	
ctx-rh-inferiortemporal	0,09401015	0,028639751	0,02493772	
ctx-rh-isthmuscingulate	0,04221817	0,259557097	0,083128078	
ctx-rh-lateraloccipital	0,24396892	0,597017202	0,282999814	
ctx-rh-lateralorbitofrontal	0,43368644	0,478656902	0,369308398	
ctx-rh-lingual	0,56759504	0,944354496	0,071015954	
ctx-rh-medialorbitofrontal	0,91455172	0,059391894	0,580190343	
ctx-rh-middletemporal	0,25358924	0,659104045	0,485935381	
ctx-rh-parahippocampal	0,95813208	0,064077038	0,013077711	
ctx-rh-paracentral	0,98172356	0,035951920	0,189083738	
ctx-rh-parsopercularis	0,33122701	0,161368062	0,965657104	
ctx-rh-parsorbitalis	0,56534356	0,153791487	0,100268002	
ctx-rh-parstriangularis	0,63875769	0,081261538	0,408973197	
ctx-rh-pericalcarine	0,81428086	0,390003350	0,884802717	
ctx-rh-postcentral	0,20885063	0,017011402	0,824591346	
ctx-rh-posteriorcingulate	0,60900398	0,494997345	0,955100116	
ctx-rh-precentral	0,02603343	0,170725024	0,69499463	
ctx-rh-precuneus	0,84028664	0,855445705	0,826848247	
ctx-rh-rostralanteriorcingulate	0,89344001	0,138126109	0,022405579	

ctx-rh-rostralmiddlefrontal	0,81045665	0,037586947	0,652138108	
ctx-rh-superiorfrontal	0,01244200	0,032415278	0,389681725	
ctx-rh-superiorparietal	0,14301338	0,273372061	0,093466693	
ctx-rh-superiortemporal	0,92126098	0,715524143	0,603968698	
ctx-rh-supramarginal	0,46520741	0,525624527	0,758321383	
ctx-rh-frontalpole	0,34812859	0,869536077	0,979947778	
ctx-rh-temporalpole	0,26747055	0,395247110	0,690369774	
ctx-rh-transversetemporal	0,69498223	0,728688935	0,611252658	