

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. Sławomir Budrewicz, prof. UM

**Paulina Papier**

**Kliniczno-elektrofizjologiczna charakterystyka zaburzeń  
funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona i ich korelacje  
z wynikami badań obrazowych**

**Rozprawa doktorska**

Promotor: dr hab. Sławomir Budrewicz, prof. UM  
Wrocław 2021

*Składam najserdeczniejsze podziękowania  
dla Promotora pracy – dr hab. Sławomira Budrewicza, prof. UM,  
za wskazówki udzielone mi podczas pisania pracy.*

*Pragnę podziękować również wszystkim  
pracownikom Katedry i Kliniki Neurologii,  
szczególnie Pani dr n med. Marcie Waliszewskiej-Prosół  
za życzliwość i okazaną pomoc.*

*Pracę dedykuję Narzeczonemu,  
Mamie, Bratu  
i Przyjaciółom*

## Wykaz skrótów użytych w pracy

**ACE** – ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination* - Skala Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a

**ACE-III** - ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination-III* – trzecia wersja Skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a

**ACE-R** – ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* – druga, zrewidowana wersja Skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a

**AD** – ang. *Alzheimer disease* – choroba Alzheimera

**ADAS-Cog** – ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* - Skala Oceny Choroby Alzheimera - Podskala Poznawcza

**APS** – ang. *atypical parkinsonian syndrome* – atypowe zespoły parkinsonowskie

**BDI** – ang. *Beck Depression Inventory* – skala depresji Becka

**BNT** - ang. *Boston Naming Test* - Bostoński Test Nazywania

**ChAD** - choroba afektywno-dwubiegunowa

**CHIPS** – ang. *Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale*

**CVLT** - ang. *California Verbal Learning Test* - Kalifornijski Test Uczenia się Językowego

**Cz** – ang. *central zero* - odprowadzenie centralne z linii środkowej

**DBS** – ang. *deep brain stimulation* – głęboka stymulacja mózgu

**DLB** – ang. *dementia with Lewy bodies* – otępienie z ciałami Lewy'ego

**DNH** - ang. *dorsolateral nigral hyperintensity* - grzbietowo-boczna hiperintensywność istoty czarnej

**EDS** – ang. *excessive daytime sleepiness* – nadmierna senność w ciągu dnia

**EEG** - ang. *electroencephalography* - elektroencefalografia

**EFNS** – ang. *European Federation of Neurological Societies* – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych

**EFNS/MDS-ES** – ang. *European Federation of Neurological Society and Movement Disorders Society-European Section*

**EP** - ang. *evoked potentials* - potencjały wywołane

**ERP** - ang. *event related potential* – potencjał wywołany związany ze zdarzeniem

**ERPs** - ang. *event related potentials* - potencjały wywołane związane ze zdarzeniem

**ESS** – ang. *Epworth Sleepiness Scale* - skala senności Epworth

**ET** – ang. *essential tremor* - drżenie samoistne

**FMT** - ang. *figures memory test* - test zapamiętywania figur

**FTD** – ang. *frontotemporal dementia* – otępienie czołowo-skroniowe

**Fz** – ang. *frontal zero*- odprowadzenie czołowe z linii środkowej

**GDS** – ang. *Geriatric Depression Scale* - Geriatryczna Skala Oceny Depresji

**HAMD** – ang. *Hamilton Depression scale* – skala depresji Hamiltona

**HY** – ang. *Hoehn-Yahr scale* – skala Hoehn-Yahra

**IFCN** - ang. *International Federation of Clinical Neurophysiology* - Międzynarodowe Towarzystwo Neurofizjologii Klinicznej

**LB** – ang. *Lewy bodies* – ciała Lewy’ego

**LDL** - ang. *low density lipoprotein* - lipoproteina o małej gęstości

**LN** – ang. *Lewy neurites* - neuryty Lewy’ego

**LEDD** – ang. *levodopa equivalent daily dose* – całkowita ekwiwalentna dobową dawką lewodopy

**MADRS** - ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* - skala depresji Montgomery-Asberg

**MAO-B** – ang. *monoamine oxidase* – monoaminooksydaza B

**MCI** – ang. *mild cognitive impairment* – łagodne zaburzenia poznawcze

**MDD** – ang. *major depressive disorder* – duże zaburzenie depresyjne

**MDS** – ang. *Movement Disorders Society* - Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

**MDS-PD** - ang. *Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease* – kryteria diagnostyczne w chorobie Parkinsona opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

**MDS-UPDRS** - ang. *Movement Disorders Society - Unified Parkinson’s Disease Rating Scale* – ujednoliconą skalą oceny choroby Parkinsona opracowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

**MMSE** – ang. *Mini-Mental State Examination* - krótka skala oceny stanu psychicznego

**MoCA** – ang. *Montreal Cognitive Assessment* - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych

**MRI** - ang. *magnetic resonance imaging* - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

**MSA-P** – ang. *multiple system atrophy with predominant parkinsonism* – postać zaniku wieloukładowego z przewagą objawów parkinsonowskich

**MSA-C** - ang. *multiple system atrophy with predominant cerebellar features* - postać zaniku wieloukładowego z przewagą objawów mózdkowych

**N** - ang. *negative* - ujemne (wychylenie)

**NREM** - ang. *non-rapid eye movements* – bez szybkich ruchów gałek ocznych

**OCD** – ang. *obsessive compulsive disorder* - zaburzenia obsesyjno-kompulsywne

**OUN** - ośrodkowy układ nerwowy

**P** - ang. *positive* - dodatnie (wychylenie)

**Pz** – ang. *parietal zero*- odprowadzenie ciemieniowe z linii środkowej

**PD** – ang. *Parkinson's disease* – choroba Parkinsona

**PD-MCI** – ang. *Parkinson's disease-mild cognitive impairment* – łagodne zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona

**PDD** – ang. *Parkinson's disease dementia* – otępienie w chorobie Parkinsona

**PDSS** – ang. *Parkinson's disease sleep scale* - skala oceny snu w chorobie Parkinsona

**PDSS-2** – ang. *revised version of the Parkinson's Disease Sleep Scale* – zmieniona wersja skali oceny snu w chorobie Parkinsona

**PIGD** - ang. *postural instability and gait disorder* - niestabilność postawy i zaburzenia chodu

**PLMS** – ang. *periodic limb movements in sleep* - okresowe ruchy kończyn podczas snu

**PSG** - ang. *polysomnography* – polisomnografia

**PSP** – ang. *progressive supranuclear palsy* – postępujące porażenie nadjądrowe

**PSQI** – ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index* - Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh

**r** – współczynnik korelacji r Pearsona

**R** – współczynnik korelacji rang R Spearmana

**RBD** – ang. *rapid eye movement sleep behavior disorder* - zaburzenia zachowania w czasie snu

**REM**

**REM** - ang. *rapid eye movements* - szybkie ruchy gałek ocznych

**RLS** – ang. *restless legs syndrome* - zespół niespokojnych nóg

**SA** - ang. *sleep attacks* – napady snu

**SCD** – ang. *subjective cognitive decline* - subiektywne zaburzenia poznawcze

**SD** - ang. *standard deviation* - odchylenie standardowe

**SN** – łac. *Substantia Nigra* – istota czarna

**SNpc** – łac. *Substantia Nigra pars compacta*– część zbita istoty czarnej

**STN** – ang. *subthalamic nucleus* – jądro niskowzgórzowe

**SWI** – ang. *Susceptibility Weighted Imaging* - obrazowanie wazone podatnością

**TCS** – ang. *transcranial sonography* – ultrasonografia przezczaszkowa

**TK** - tomografia komputerowa

**TMT**- ang. *Trial Making Test* - test łączenia punktów

**UKPDS BB** - ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* - Banku Mózgu

Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona

**USG** - ang. *ultrasonography* - ultrasonografia

**WAIS** – ang. *Wechsler Adult Intelligence Scale* - test inteligencji WAIS

**WMH** – ang. *white matter hyperintensities* – hiperintensywność istoty białej

**ZZA** - zespół zależności alkoholowej

## Spis treści

### Wykaz skrótów użytych w pracy

<b>1. Wstęp</b> .....	<b>10</b>
1.1. Choroba Parkinsona .....	10
1.1.1. Epidemiologia .....	10
1.1.2. Etiopatogeneza .....	11
1.1.3. Kryteria rozpoznania .....	12
1.1.4. Charakterystyka zaburzeń ruchowych .....	17
1.1.5. Charakterystyka zaburzeń pozaruchowych .....	18
1.2. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona .....	23
1.2.1 Diagnostyka zaburzeń funkcji poznawczych .....	27
1.2.1.1. Badanie neuropsychologiczne .....	27
1.2.1.2. Endogenne potencjały wywołane związane ze zdarzeniem poznawczym .....	30
1.2.1.3. Obrazowanie strukturalne mózgowia metodą rezonansu magnetycznego i ultrasonografii przezczaszkowej .....	33
<b>2. Cel i założenia pracy</b> .....	<b>36</b>
<b>3. Materiał i metody</b> .....	<b>38</b>
<b>4. Wyniki</b> .....	<b>44</b>
4.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem oceny funkcji poznawczych za pomocą skali ACE-III.....	46
4.2. Charakterystyka elektrofizjologiczna grupy badanej i kontrolnej z wykorzystaniem potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym .....	48
4.3. Analiza jednoczynnikowa .....	51
4.3.1. Zależność wyniku w skali ACE-III od wieku .....	51
4.3.2. Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu nauki .....	51
4.3.3. Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu trwania choroby Parkinsona ...	52
4.3.4. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania choroby ocenianego w zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra i MDS-UPDRS.....	53
4.3.5. Zależność wyniku w skali ACE-III od całkowitej ekwiwalentnej dobowej dawki lewodopy .....	55



4.3.6. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianego w skalach BDI i HAMD .....	56
4.3.7. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skal PDSS i PDSS-2 .....	58
4.3.8. Zależność wyniku w skali ACE-III i potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym .....	60
4.3.9. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania zmian naczyniopochodnych ocenianych w skali Fazekasa.....	62
4.3.10. Zależność wyniku w skali ACE-III od szerokości komory trzeciej .....	64
4.4. Analiza wieloczynnikowa .....	66
<b>5. Omówienie wyników.....</b>	<b>68</b>
<b>6. Wnioski.....</b>	<b>95</b>
<b>7. Streszczenie .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Streszczenie w języku angielskim .....</b>	<b>98</b>
<b>9. Piśmiennictwo.....</b>	<b>100</b>
<b>10. Spis rycin i tabel zamieszczonych w tekście .....</b>	<b>133</b>

# 1. Wstęp

## 1.1. Choroba Parkinsona

### 1.1.1. Epidemiologia

Schorzenia układu nerwowego są jednym z głównych powodów niepełnosprawności na świecie. Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) jest drugim po chorobie Alzheimera (ang. *Alzheimer disease*, AD) najczęstszym schorzeniem zwyrodnieniowym układu nerwowego [1]. Według aktualnych danych w Polsce na PD cierpi około 100 tysięcy osób a rocznie schorzenie to rozpoznaje się u około 1 % osób powyżej 60 roku życia. Choroba ta stanowi istotny problem kliniczny i społeczny [2]. W 2016 roku chorobę Parkinsona rozpoznano u ponad 6 milionów osób na świecie, w porównaniu do 1990 roku, w którym liczbę chorych szacowano na 2,4 miliona [1]. Warto podkreślić, że wzrost liczby chorych może wynikać z lepszych narzędzi diagnostycznych, większej wiedzy społeczeństwa o tym schorzeniu, a także prawdopodobnie ze zwiększonej ekspozycji na zanieczyszczenie środowiska spowodowanej industrializacją. Nie można również pominąć wpływu starzenia się populacji z wydłużeniem oczekiwanej długości życia na interpretację przytoczonych powyżej danych liczbowych [3]. Według innych źródeł zapadalność na chorobę Parkinsona wynosi 8–18.6/100 000 osobolat i w ostatnich 60–70 latach nie ma wystarczających dowodów na jej zwiększenie [4,5]. Różnice w szacowanej chorobowości i zachorowalności w znacznym stopniu wynikają z zastosowanych metod badawczych, a także kryteriów przyporządkowania pacjentów do poszczególnych grup (np. uwzględnienie w populacji chorych z PD pacjentów z atypowym zespołem parkinsonowskim fałszywie zawyża liczbę chorych z PD) [5].

Liczba zachorowań na chorobę Parkinsona wzrasta po 50 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań odnotowuje się między 85 a 89 rokiem życia [1,3]. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa częściej chorują mężczyźni, chociaż nie zostało to potwierdzone we wszystkich pracach [6]. Różnice między kobietami a mężczyznami są widoczne nie tylko w odniesieniu do częstości zachorowania, lecz także podłoża molekularnego i przebiegu choroby [7].

Narażenie na pestycydy, herbicydy, metale ciężkie oraz urazy głowy może zwiększać ryzyko zachorowania na PD, podczas gdy styl życia obejmujący picie kawy, palenie papierosów oraz aktywność fizyczną może być czynnikiem protekcyjnym [3,8]. Pewną rolę odgrywają także uwarunkowania geograficzne. Częstsze występowanie PD odnotowano

w Europie, Ameryce Północnej i Południowej w porównaniu do krajów Afryki, Azji i Półwyspu Arabskiego [9].

### 1.1.2. Etiopatogeneza

Choroba Parkinsona jest schorzeniem neurozwyrodnieniowym, którego etiologia i mechanizmy patogenetyczne wciąż pozostają nie do końca poznane. W większości przypadków PD ma charakter sporadyczny i nie wiąże się z określoną nieprawidłowością genetyczną. Jedynie u niewielkiej grupy osób ma charakter monogenowy. U chorego ze sporadyczną postacią schorzenia do pojawienia się objawów prowadzi prawdopodobnie kilka mechanizmów. Złożoność etiopatogenezy wynika zapewne ze współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych oraz interakcji między genami [9].

Za objawy ruchowe odpowiedzialne są zmiany w komórkach nerwowych istoty czarnej (łac. *Substantia Nigra*, SN), które znacząco zaburzają funkcję układu dopaminergicznego. W chorobie Parkinsona uszkodzeniu ulegają również inne obszary mózgowia (m.in.: podwzgórze, układ mezikortykalno-limbiczny, miejsce sinawe czy jądro podstawne Meynerta) odpowiedzialne za objawy pozaruchowe. Co więcej, proces patologiczny często zaczyna się w strukturach niedopaminergicznych mózgu lub obwodowego układu nerwowego, poprzedzając o wiele lat pojawienie się charakterystycznych zaburzeń ruchowych [10]. W związku z tym procesy neuropatologiczne prowadzą nie tylko do zaburzeń funkcji układu dopaminergicznego, ale także glutaminergicznego, noradrenergicznego i cholinergicznego [11]. W 2006 roku Braak i wsp. na podstawie badań mózgów chorych z PD stworzyli koncepcję 6-etapowego rozwoju choroby. Zakładali, że proces neuropatologiczny rozprzestrzenia się według określonego schematu: od zajęcia opuszki węchowej, jądra grzbietowego nerwu błędnego, splotów Meissnera i Auerbacha, obejmując wraz z progresją choroby wyższe struktury - pień mózgu, jądra podkorowe, a następnie korę mózgu [12]. W odniesieniu do najnowszych badań naukowych hipoteza ta budzi jednak wiele kontrowersji [13].

Kluczowym wspólnym elementem histopatologicznym w sporadycznej i genetycznie uwarunkowanej postaci choroby Parkinsona i atypowych parkinsonizmów jest niemożność degradacji nieprawidłowych białek tworzących aglomeraty wewnątrzkomórkowe. W przypadku PD dochodzi do gromadzenia nieprawidłowej  $\alpha$ -synukleiny, dlatego choroba zaliczana jest do grupy tzw. synukleinopatii (obok niektórych parkinsonizmów atypowych takich jak zanik wieloukładowy i otępienie z ciałami Lewy'ego) [11].

Dla neuronów dotkniętych procesem chorobowym charakterystyczne są śródcytoplazmatyczne eozynochłonne inkluzje – ciała Lewy’ego (ang. *Lewy bodies*, LB) oraz dystroficzne neuryty, tzw. neuryty Lewy’ego (ang. *Lewy neurites*, LN). Mimo wieloletnich poszukiwań rola ciał Lewy’ego w procesie uszkodzenia komórki nie jest sprecyzowana. W dalszym ciągu nie udało się odpowiedzieć na pytanie czy jego powstanie stanowi czynnik ochronny (neutralizowanie agregatów  $\alpha$ -synukleiny), toksyczny (zaburzenie mechanizmów wewnątrzkomórkowych), czy jest markerem zwyrodnienia (rezerwuarem produktów agregacji nieprawidłowych białek, bez ingerencji w funkcjonowanie komórki) [11].

James Parkinson w podsumowaniu „Eseju o drżące porażnej” skierował przesłanie do anatomów, aby zwrócili szczególną uwagę na podłoże choroby: „Przez ich dobroczynne wysiłki można poznać jej rzeczywistą naturę, a także wskazać odpowiednie sposoby ulżenia chorym, a nawet ich wyleczenia” [14]. Pomimo upływu ponad 200 lat wiele pytań dotyczących etiologii PD wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Choć znanych jest wiele skutecznych metod pozwalających na zmniejszenie objawów choroby, nadal nie jest możliwe jej leczenie przyczynowe.

### 1.1.3. Kryteria rozpoznania

Analiza objawów klinicznych PD i wyników pośmiertnych badań neuropatologicznych pozwoliła określić charakterystyczne cechy choroby, w tym elementy obrazu klinicznego istotne w diagnostyce różnicowej [15]. Niestety przyżyciowe rozpoznanie choroby, mimo rozwijającej się w sposób dynamiczny wiedzy na temat PD, wciąż często pozostaje problemem. Liczne badania dowiodły, że u jednej czwartej pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznej choroby Parkinsona prezentowane objawy związane były z atypowym zespołem parkinsonowskim, zmianami naczyniowymi, czy nawet chorobą Alzheimera [16]. Odsetek pomyłek diagnostycznych był jeszcze wyższy, gdy choroba Parkinsona była jedynie prawdopodobnym rozpoznaniem klinicznym [16]. Z uwagi na rozbieżności między oceną kliniczną a badaniami pośmiertnymi, na przestrzeni ostatnich 30 lat badacze skupiali się na opracowaniu jak najbardziej skutecznych kryteriów diagnostycznych [15].

W latach 80-tych ukazały się pierwsze rekomendowane kryteria utworzone na podstawie danych z Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona (United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank, UKPDS BB) [17]. Ten algorytm diagnostyczny poza głównymi zaburzeniami ruchowymi (tj. spowolnienie, sztywność, drżenie,

niestabilność postawy), uwzględnia cechy przydatne w wykluczeniu choroby oraz wspomagające jej rozpoznanie [17,18] (tab. 1).

W 1999 roku Gelb i współautorzy opublikowali nowe narzędzie diagnostyczne grupujące objawy choroby Parkinsona na podstawie ich siły diagnostycznej. Zgodnie z ich propozycją rozpoznanie PD wymaga między innymi obecności co najmniej dwóch kardynalnych objawów spośród: drżenia spoczynkowego, bradykinezy, sztywności lub asymetrycznego początku. Dodatkowo oprócz objawów sugerujących inną diagnozę zwrócono uwagę na znaczenie istotnej i utrzymującej się odpowiedzi na leczenie lewodopą lub agonistami dopaminy [15,19].

W kolejnych latach opublikowano wiele prac porównujących powyższe kryteria między sobą. Podsumowując rozważania autorów można stwierdzić, że narzędzie brytyjskie cechowało się nieznacznie większą swoistością i czułością oraz było dotychczas częściej wykorzystywane [16]. Przez ponad dwie dekady rutynowego stosowania obu algorytmów większość badaczy i klinicystów zwróciła uwagę na ich liczne ograniczenia. Jednym z uwzględnionych w nich objawów jest otępienie, które pojawiało się jednak jako kryterium wykluczające. Jak wynika z przeglądu literatury zaburzenia poznawcze w przypadku PD są zjawiskiem powszechnym zwłaszcza w zaawansowanym etapie choroby, a wymienione w kryteriach otępienie z ciałami Lewy'ego uznawane jest przez niektórych badaczy za spektrum PD [16,20]. Ponadto inne zaburzenia pozaruchowe stanowiące integralną część choroby Parkinsona zostały w obu algorytmach diagnostycznych pominięte [16,21].

W 2015 roku Postuma i wsp. opublikowali nowe kryteria diagnostyczne MDS-PD (ang. *Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*) obejmujące dotychczasowe narzędzia, jak również uwzględniające objawy pozaruchowe, szczególnie te, które poprzedzają objawy ruchowe we wczesnym etapie choroby (tab. 2). Z założenia kryteria miały przede wszystkim pomóc w rekrutacji pacjentów do badań naukowych już w początkowym okresie choroby, ale stały się również przydatnym narzędziem dla lekarzy w codziennej praktyce klinicznej [16]. Proces ustalania rozpoznania choroby Parkinsona składa się z 3 etapów: pierwszy obejmuje stwierdzenie co najmniej dwóch z trzech osiowych objawów (bradykinezy oraz drżenia spoczynkowego i/lub wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego) oraz cech podtrzymujących diagnozę, drugi to ocena kryteriów całkowicie wykluczających PD, a w trzecim etapie poszukuje się objawów ostrzegawczych tzw. czerwonych flag (z ang. red flags) [22]. Algorytm MDS-PD proponuje dwa poziomy rozpoznania: klinicznie ustalone i prawdopodobne. W pierwszym z nich konieczne jest

stwierdzenie parkinsonizmu, co najmniej dwóch kryteriów podtrzymujących oraz braku cech całkowicie wykluczających PD i objawów ostrzegawczych [23]. W przypadku spełnienia wymienionych warunków można spodziewać się, że większość badanych osób (co najmniej 90%) będzie chorowała na PD, chociaż wiele prawdziwych przypadków PD nie spełni tego poziomu pewności [16,22]. W odróżnieniu od ustalonego rozpoznania, prawdopodobne PD dopuszcza obecność maksymalnie dwóch czerwonych flag, które muszą być jednak równoważone przez taką samą liczbę cech podtrzymujących diagnozę [22]. Wówczas oczekiwanym rezultatem jest to, że co najmniej 80% pacjentów zakwalifikowanych jako prawdopodobne PD rzeczywiście choruje [16]. Kryteria MDS-PD muszą zostać zwalidowane z uwzględnieniem badań pośmiertnych, jednak z uwagi na ich innowacyjność oraz uzupełnienie braków poprzednich narzędzi wymagają zdecydowanie większej uwagi i wdrożenia działań mających na celu ich rozpowszechnienie wśród badaczy i klinicystów [16,22].

Podsumowując dotychczasowe rozważania można stwierdzić, że mimo rosnącej wiedzy na temat choroby Parkinsona od czasu jej opisu z 1817 r., precyzyjne ustalenie rozpoznania w dalszym ciągu powoduje trudności, wymaga doświadczenia i często jest możliwe dopiero w miarę ewolucji objawów klinicznych wraz z upływem czasu jej trwania.

Tabela 1. Algorytm diagnostyczny w chorobie Parkinsona z zastosowaniem kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank [17]

### Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego

Stwierdzenie bradykinezy oraz drżenia spoczynkowego i/lub wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego.

### Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby

- **Dane wskazujące na objawowy zespół parkinsonowski:**
  - leczenie neuroleptykami lub ekspozycja na inne leki czy toksyny wywołujące zespół parkinsonowski, pozostające w czasowym związku z pierwszą manifestacją objawów pozapiramidowych,
  - ujawnienie w badaniach obrazowych zmian strukturalnych w jądrach podstawy, guza okolicy czołowej lub wodogłowia komunikującego,
  - wielokrotne udary niedokrwienne mózgu, skojarzone ze skokowym narastaniem objawów parkinsonowskich,
  - powtarzające się urazy czaszkowo-mózgowe w przeszłości,
  - potwierdzone rozpoznanie zapalenia mózgu w przeszłości,
  - długookresowe remisje.
- **Objawy ostrzegawcze mogące wskazywać na atypowy zespół parkinsonowski:**
  - brak odpowiedzi na wysokie dawki lewodopy (1000 mg/dobę), podawane przez kilka miesięcy, po wykluczeniu złego wchłaniania (np. w obrębie jelita cienkiego),
  - ciężkie zaburzenia autonomiczne (niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia, impotencja lub zmniejszona wrażliwość okolic genitalnych, nietrzymanie lub zatrzymanie moczu, anhydroza) występujące wczesnie w przebiegu choroby,
  - objawy mózdkowe,
  - dodatni objaw Babińskiego, niemający innej przyczyny (np. udar mózgu),
  - nasilone anterocollis,
  - nadjądrowe porażenie pionowych ruchów gałek ocznych,
  - wczesna niestabilność postawy i upadki,
  - apraksja,
  - otępienie występujące w ciągu pierwszego roku choroby,
  - fluktuujące halucynacje wzrokowe, pojawiające się w pierwszym roku choroby.

### Kryteria wspomagające rozpoznanie choroby:

- jednostronny początek i utrzymująca się w przebiegu choroby asymetria objawów,
- klasyczne drżenie spoczynkowe,
- znacząca pozytywna odpowiedź na lewodopę (poprawa >30% w ruchowej części UPDRS),
- dobra odpowiedź na lewodopę utrzymująca się powyżej 5 lat,
- wystąpienie dyskinez płasawicznych, indukowanych przez lewodopę,
- powolna progresja objawów klinicznych, z czasem trwania choroby powyżej 10 lat.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne MDS-PD [22]

### Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego

Stwierdzenie bradykinezy i przynajmniej jednego z poniższych objawów:

- drżenia spoczynkowego
- wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego

### Kryteria wspierające rozpoznanie choroby

1. Bardzo dobra odpowiedź na leczenie dopaminergiczne
  - (a) Znacząca poprawa po zwiększeniu dawki oraz znaczące pogorszenie po jej zmniejszeniu. Niewielkie zmiany nie są brane pod uwagę. Odpowiedź na leczenie powinna zostać udokumentowana w sposób obiektywny (poprawa o >30% w III części skali UPDRS) lub subiektywny (na podstawie wiarygodnej opinii pacjenta lub jego opiekuna).
  - (b) Wyraźne fluktuacje ruchowe obejmujące chociaż częściowo przewidywalne okresy OFF.
2. Pojawienie się dyskinez płasawicznych, indukowanych przez lewodopę.
3. Udokumentowane w przeszłości lub widoczne podczas badania drżenie spoczynkowe.
4. Nieprawidłowy wynik co najmniej 1 badania uzupełniającego (badania węchu lub scyntygrafii serca z użyciem metajodobenzylguanidyny (123I-MIGB)).

### Kryteria całkowicie wykluczające rozpoznanie choroby

1. Obecność objawów mózdkowych.
2. Stwierdzenie nadjądrowego porażenia spojlerania w osi pionowej podczas patrzenia w dół lub spowolnienie sakkad pionowych zwłaszcza ku dołowi.
3. Prawdopodobne rozpoznanie behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego (FTD) lub pierwotnej postępującej afazji (PPA) w ciągu pierwszych 5 lat choroby.
4. Objawy parkinsonowskie ograniczone do kończyn dolnych przez ponad 3 lata.
5. Parkinsonizm polekowy.
6. Brak odpowiedzi na wysokie dawki lewodopy.
7. Występowanie korowych zaburzeń czucia, ideomotorycznej apraksji kończyn lub postępującej afazji.
8. Prawidłowy wynik czynnościowego badania neuroobrazowego części presynaptycznej układu dopaminergicznego (SPECT- DaTSCAN).
9. Udokumentowana obecność innych schorzeń mogących powodować zespół parkinsonowski powiązanych z objawami pacjenta lub opinia eksperta, że inne rozpoznanie niż PD jest bardziej prawdopodobne.

### Objawy ostrzegawcze („red flags”)

1. Szybko postępujące zaburzenia chodu zmuszające do regularnego korzystania z wózka inwalidzkiego w ciągu 5 lat choroby.
2. Brak progresji objawów w ciągu 5 lat choroby.
3. Wczesne pojawienie się zaburzeń opuszkowych (dysfonia, dyzartria, dysfagia) w ciągu pierwszych 5 lat choroby.
4. Obecność zaburzeń wdechu („stridor wdechowy”) lub częste wdechowe sapanie.
5. Zaburzenia autonomiczne, z nietrzymaniem moczu i zaburzeniami erekcji u mężczyzn lub niedociśnieniem ortostatycznym (spadek ciśnienia skurczowego o 30 mm Hg lub rozkurczowego o 15 mm Hg po 3 min od pionizacji).
6. Niestabilność postawy i nawracające upadki (>1/rok) w ciągu pierwszych 3 lat choroby.
7. Nasilony anterocollis lub przykurcze rąk i stóp w ciągu pierwszych 10 lat choroby.
8. Brak któregośkolwiek z częstych objawów pozaruchowych PD takich jak: zaburzenia węchu, objawy autonomiczne, zaburzenia snu i inne zaburzenia neuropsychiatryczne, mimo 5-letniego czasu trwania choroby.
9. Stwierdzenie wyraźnych objawów piramidowych za wyjątkiem niewielkiej asymetrii odruchów głębokich i objawu Babińskiego.
10. Obustronny symetryczny zespół parkinsonowski.



#### 1.1.4. Charakterystyka zaburzeń ruchowych

W początkowym okresie choroby Parkinsona, trwającym zwykle około 5 lat, wiodącymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów są zaburzenia ruchowe, określane jako „klasyczna triada Parkinsona” (spowolnienie ruchowe, sztywność mięśniowa i drżenie spoczynkowe) [24].

Spowolnienie ruchowe zgodnie z kryteriami MDS-PD jest podstawowym i koniecznym objawem do rozpoznania PD [22]. Z terminem tym związane są pojęcia: akineza, bradykineza i hipokineza. Pierwsze z nich oznacza zmniejszenie częstości ruchów dowolnych, ale także nagłe zahamowanie ruchu podczas jego wykonywania. Z kolei istotą bradykinezy jest spowolnienie wykonywanych ruchów a hipokinezy zmniejszenie ich amplitudy [15,25]. Przejawem spowolnienia ruchowego może być również mikrografia (zmniejszanie wielkości liter podczas pisania), hipomimia (ograniczenie ekspresji twarzy aż do jej całkowitego znieruchomienia - amimii) czy bradylalia (spowolnienie tempa mowy) [15,24]. James Parkinson w swoim pierwszym opisie choroby posłużył się sformułowaniem „drżączki porażnej” sugerując błędny związek schorzenia z niedowładem. Chociaż pojęcie bradykinezy wprowadził do nomenklatury Charcot, osobą która jako pierwsza zwróciła uwagę na wolniejsze wykonywanie sekwencji ruchów (otwierania i zamykania dłoni) nie wynikające z osłabienia siły mięśniowej był Armand Trousseau [26]. W 1868 roku, w najstarszym paryskim szpitalu Hotel-Dieu wygłosił „Wykłady o medycynie klinicznej”, w których podkreślił również istotne znaczenie sztywności mięśni w symptomatologii choroby [26]. Wzmoczone napięcie dotyczy wszystkich grup mięśni i jest wyczuwalne przez cały zakres ruchu, stąd często określa się je jako plastyczne. Dodatkowo w trakcie badania fizykalnego u niektórych pacjentów można stwierdzić tak zwany objaw „koła zębatego”. Mechanizm tego zjawiska jest tłumaczony nakładaniem się drżenia spoczynkowego na sztywność lub wynika ze zmiany nasilenia oporu, który stopniowo zmniejsza się przy biernym ruchu [15]. Początkowo, podobnie jak bradykineza i drżenie, sztywność mięśniowa pojawia się po jednej stronie ciała, jednak wraz z postępem choroby objawy stwierdzane są obustronnie z zaznaczoną ich asymetrią [15,25]. Wzmoczone napięcie mięśni i objaw „koła zębatego” podczas wykonywania ruchu biernego nadgarstka po jednej stronie mogą być wyraźniejsze przy jednoczesnym zaangażowaniu przeciwnej strony ciała, co określa się jako sztywność aktywowaną (manewr Fromenta) [15]. W chorobie Parkinsona nadmierna aktywacja mięśni zginaczy i wynikająca

z niej hipertonia mięśni powoduje charakterystyczną pochyloną do przodu sylwetkę z łokciami odsuniętymi od tułowia, zgięciem kończyn w stawach łokciowych, nadgarstkowych i kolanowych [24]. W parze z nieprawidłową sylwetką wraz z postępem choroby dochodzi do zaburzeń odruchów postawnych. Dodatkowo niestabilność postawy jest zazwyczaj powiązana z dysfunkcją chodu, prowadzi do znacznej niepełnosprawności pacjentów i jest uznawana przez nich jako najgorszy objaw choroby [23].

Kolejnym istotnym objawem w PD należącym do triady Parkinsona jest drżenie spoczynkowe. Pojawia się u około 70-80 % chorych i dotyczy zwykle dystalnych części kończyn górnych [27]. Jego częstotliwość jest stała i zwykle mieści się w granicach od 4 do 6 Hz [24,25]. Drżenie spoczynkowe polega na ruchu przywodzenia i odwodzenia kciuka oraz odwracania i nawracania dłoni. Często jest porównywane do czynności związanej z liczeniem pieniędzy czy kręceniem pigułek [15,24]. Nierzadko w PD można obserwować drżenie posturalne i kinetyczne, szczególnie u osób z nasilonym drżeniem spoczynkowym, co może sprawiać trudności diagnostyczne. W odróżnieniu od drżenia samoistnego (ang. *essential tremor*, ET), drżenie posturalne w PD pojawia się po kilkusekundowej latencji z częstotliwością typową dla drżenia spoczynkowego (ang. *re-emergent tremor*) [28]. Typowe dla PD jest również drżenie kończyn dolnych, które początkowo obserwowane jest tożsamostronnie z drżeniem w kończynie górnej, ale obejmuje proksymalne jej części [15]. U chorych z PD możemy stwierdzić także drżenie warg, języka i żuchwy, natomiast zwykle nie obserwuje się drżenia głosu czy głowy. Warto podkreślić, że drżenie spoczynkowe może zmieniać swoje nasilenie w przypadku uczucia niepokoju, ekscytacji lub podczas stresujących sytuacji [24].

### **1.1.5. Charakterystyka zaburzeń pozaruchowych**

Integralną cechą choroby poza dysfunkcją ruchową są objawy pozaruchowe, które często są nierozpoznawane, a przez to także nieleczone. Potwierdzają to wyniki międzynarodowego badania ankietowego, w którym aż 62% objawów PD, takich jak apatia, ból, zaparcia, zaburzenia seksualne i snu nie były zgłaszane przez pacjentów z powodu uczucia wstydu lub braku świadomości ich związku ze schorzeniem [29,30]. Objawy pozaruchowe występują nie tylko u osób z zaawansowaną chorobą, ale także we wczesnych jej stadiach, a niektóre z nich takie jak hiposmia, zaparcia, zaburzenia snu czy depresja mogą wyprzedzać pojawienie się zaburzeń ruchowych o ponad dekadę. Badania korelacji

kliniczno-patologicznych w Brytyjskim Banku Mózgu wykazały, że w kohorcie 433 pacjentów z PD, początek pozaruchowy prezentowało 91 chorych (21%), co prowadziło często do błędnych rozpoznań, niewłaściwie zaplanowanej diagnostyki i opóźnień w podjęciu leczenia [31]. Klasyczne objawy ruchowe są ściśle związane ze zwyrodnieniem istoty czarnej i niedoborem dopaminy w prążkowiu, natomiast zaburzenia pozaruchowe wynikają z zajęcia również innych struktur [32]. Zgodnie ze wspomnianą powyżej teorią Braaka początkowo proces neurozwyrodnieniowy rozpoczyna się w opuszce węchowej i dolnej części rdzenia przedłużonego, następnie rozprzestrzenia się w kierunku kluczowych obszarów dopaminergicznych: części zbitej istoty czarnej, brzuszno-obszaru nakrywki i podwzgórza. Aksony wychodzące z tych części mózgowia tworzą cztery główne szlaki: mezokortyczny, mezolimbiczny, nigrostriatalny i guzkowo-lejkowy, regulujące procesy poznawcze, sen i ból [29].

Chorobie Parkinsona towarzyszą zarówno ilościowe jak i jakościowe zaburzenia snu. W fazie prodromalnej, nawet kilka lat przed rozpoznaniem choroby, niektórzy pacjenci i ich rodziny mogą sygnalizować obecność gwałtownych zachowań podczas snu z werbalnym i/lub ruchowym pobudzeniem. Szacuje się, że tego typu zaburzenia zachowania w czasie snu REM (ang. *rapid eye movement sleep behavior disorder*, RBD) mogą być stwierdzone u 25-50 % chorych z PD [24]. U niektórych osób stwierdzano także sennowłóctwo związane ze snem non-REM (ang. *non-rapid eye movement*, NREM) [5]. Ponadto wielu pacjentów zwraca uwagę na nadmierną senność w ciągu dnia (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS), która jest wynikiem zmęczenia z powodu nasilonych objawów ruchowych, bólu, częstych wybudzeń z powodu akinezji i nykturii lub depresji, dodatkowo potęgowaną przez działanie niektórych leków [24]. Na codzienne funkcjonowanie chorego i jakość życia wpływają również napady snu (ang. *sleep attacks*, SA), z nieoczekiwanym, nagłym zaśnięciem. Najczęstszą formą zaburzeń snu jest jednak bezsenność, która stanowi około 60-80% przypadków i może współistnieć z innymi ich postaciami [24,33]. U niektórych chorych jest jednym z najbardziej dokuczliwych objawów zaawansowanej PD. Badania polisomnograficzne wykazały skrócenie całkowitego czasu snu, zaburzenia cykliczności faz, zwiększoną liczbę wybudzeń i wydłużenie czasu czuwania [15,24]. W trakcie obserwacji udokumentowano również obecność innych schorzeń m.in. bezdechu sennego czy okresowych ruchów kończyn podczas snu (ang. *periodic limb movements in sleep*, PLMS). Dodatkowo, w odniesieniu do ogólnej populacji w PD, trzykrotnie częściej pojawiają się objawy zespołu niespokojnych nóg (ang. *restless legs syndrome*, RLS), które także mogą w znacznym stopniu utrudniać zasypianie [33].

Na sen, sprawność ruchową, nastrój i jakość życia chorych negatywnie wpływają również dolegliwości bólowe [5]. Pojawiają się w dowolnym momencie, nawet przed rozpoznaniem choroby Parkinsona. Badacze podkreślają znaczenie układu dopaminergicznego w odczuwaniu i analizowaniu bólu, już we wczesnych stadiach schorzenia. Ból w PD może mieć różne przyczyny, a także w różny sposób zaburzać codzienne funkcjonowanie. Istnieje wiele klasyfikacji bólu w PD. Jedną z nich dzieli dolegliwości bólowe na pierwotne (np. pochodzenia ośrodkowego lub związane z dyskinezami czy dystonią stanu „off”) oraz wtórne (np. mięśniowo-szkieletowe lub dotyczące okolic oralnej lub jamy brzusznej czy kończyn) [34]. Co ciekawe, znaczna część zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości spowodowana jest fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami wtórnymi do stosowanego leczenia dopaminergicznego [29].

Trudnym do scharakteryzowania i oceny objawem jest zmęczenie w chorobie Parkinsona. Uczucie wyczerpania zgłaszane przez niektórych chorych uniemożliwia im wykonywanie większości czynności codziennych i w znacznym stopniu obniża jakość ich życia [35].

Z chorobą Parkinsona związane są także zaburzenia dotyczące narządów zmysłu. Zaburzenia węchu, obejmujące zarówno postrzeganie zapachu, jak i rozróżnianie bodźców węchowych, mogą poprzedzać pojawienie się pierwszych objawów ruchowych. Oszacowano, że dotyczą nawet 90 % chorych, z czego 70 % zdawało sobie sprawę z ich obecności dopiero po ustaleniu diagnozy [5,34]. Jeszcze bardziej złożonym pod względem etiologii i symptomatologii zagadnieniem są zaburzenia widzenia. Z jednej strony pacjent z chorobą Parkinsona może zgłaszać nieprawidłowości w zakresie ostrości wzroku, wrażliwości na kontrast, rozpoznawania kolorów, konwergencji, percepcji ruchu czy objawy zespołu suchego oka. Z drugiej strony w przebiegu PD mogą pojawić się iluzje lub halucynacje wzrokowe [5,24]. W związku z tym podłoże zaburzeń stanowią nie tylko zmiany dotyczące samego narządu wzroku, ale także kory mózgowej w połączeniu z dysfunkcją różnych układów: dopaminergicznego, cholinergicznego i serotonergicznego [24,34].

W przebiegu choroby Parkinsona pojawiają się również objawy związane z zajęciem układu sercowo-naczyniowego. Do najważniejszych z nich należą: zaburzenia akcji serca, odwrócenie dobowego rytmu wahań ciśnienia tętniczego, a także hipotonia ortostatyczna i omdlenia. U pacjentów z PD wzrasta ryzyko chorób mózgowo- i sercowo-naczyniowych, co w konsekwencji powoduje większe narażenie na zgon w tej grupie [33].

Kolejną ważną grupą objawów pozaruchowych wiąże się z dysfunkcją układu

pokarmowego. W chorobie Parkinsona stwierdza się szereg symptomów od dysfagii i ślinotoku po osłabienie motoryki żołądka, zaburzenia defekacji i zaparcia. Te ostatnie są najczęstszym objawem i nierzadko poprzedzają pojawienie się pierwszych objawów ruchowych [15,36]. Paradoksalnie w PD produkcja śliny jest zwykle obniżona, niezależnie od stosowanego leczenia dopaminergicznego [5,15]. Prawdopodobnie sztywność mięśni okolicy ustno - gardłowej w połączeniu z ich bradykinezą utrudniają połykanie, doprowadzając do nagromadzenia śliny w jamie ustnej i jej wycieku [5,34]. Wspomniane zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz współistnienie zaburzeń węchu czy depresji prowadzą do utraty masy ciała nawet u ponad połowy chorych [24,37–39]. Chudnięcie w PD jest zagadnieniem wieloczynnikowym. Z jednej strony wynika to ze zmniejszonego spożycia pokarmów oraz zaburzeń wchłaniania, z drugiej strony wiąże się ze zwiększonym wydatkiem energetycznym: o 60-80 % w spoczynku oraz o 20-40% podczas aktywności fizycznej [33,40]. Obie komponenty ulegają zwiększeniu w wyniku sztywności mięśni, a zwiększona utrata energii może być związana z nasilonymi dyskinezami [33]. Zmniejszenie masy ciała staje się wyraźniejsze wraz z postępem choroby [39,41]. W większym stopniu dotyczy kobiet, u których odnotowywano średni spadek o 8,5% początkowej wagi, natomiast u mężczyzn o około 4,3% [24].

James Parkinson w „An Essay on the Shaking Palsy” zwrócił uwagę nie tylko na nadmierne wydzielanie śliny i zaparcia, ale także na pojawiające się w późniejszym okresie zaburzenia czynności zwieraczy [14]. Częstość objawów związanych z dysfunkcją układu moczowego mieści się w przedziale 27-80% [42]. Pacjenci z PD doświadczają różnych dolegliwości m.in. częstomocz, parcia naglącego, nykturii, nietrzymania moczu, trudności w jego oddawaniu czy mikcji przerywanej [33]. Zaburzenia te dotyczą obu płci i nasilają się wraz z czasem trwania choroby [43]. Dodatkowo u mężczyzn duży wpływ na oddawanie moczu wywierają schorzenia gruczołu krokowego, które mogą maskować objawy stwierdzane w PD lub z nimi współistnieć. Z kolei u kobiet w ocenie układu moczowego należy uwzględnić zaburzenia statyki narządu rodowego [33].

Bardzo wczesne pojawienie się dysfunkcji układu autonomicznego, dotyczące nie tylko układu moczowego, ale także zaburzeń seksualnych może wskazywać na inne rozpoznanie niż idiopatyczna choroba Parkinsona [33]. W przebiegu PD z czasem trwania choroby pojawiają się zaburzenia erekcji, utrata libido oraz hiperseksualność. Przy czym ostatnie zaburzenie pojawia się u niektórych chorych jako działanie niepożądane stosowanych leków dopaminergicznym [32]. Prawidłowe funkcjonowanie seksualne jest złożonym

procesem, wymagającym współdziałania nie tylko układu autonomicznego, ale także systemów sensorycznych, układu naczyniowego i endokrynnego, kontroli wyższych czynności nerwowych oraz prawidłowego stanu emocjonalnego [33].

W przebiegu PD pojawia się szereg objawów neuropsychiatrycznych, od zaburzeń lękowych, apatii, depresji po zaburzenia funkcji poznawczych [29]. Zainteresowanie naukowców i lekarzy pomimo upływu lat i rosnącej wiedzy na temat choroby Parkinsona w dalszym ciągu skupia się przede wszystkim na zaburzeniach ruchowych, podczas gdy objawy pozaruchowe często bardziej nasilone niż te motoryczne negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów [5].

Zaburzenia lękowe dotyczą ponad 60 % pacjentów i obejmują lęk uogólniony, lęk napadowy i fobie społeczne [32]. Częściej pojawiają się u kobiet, pacjentów z PD o wczesnym początku oraz w zaawansowanym stadium choroby [32]. Nasilenie objawów zwiększa się podczas spowolnienia ruchowego – okresu „off”. Zaburzenia lękowe i depresja w chorobie Parkinsona mogą dotyczyć zarówno etapu prodromalnego jak i późniejszych stadiów choroby. Badania kliniczne sugerują obecność kilku wariantów fenotypowych [44]. U większości chorych zaburzenia lękowe i depresja są schorzeniami współistniejącymi, jedynie część z nich prezentuje izolowane objawy [32,44].

W PD znaczącym objawem jest również apatia, stwierdzana u około 60 % pacjentów [32]. Współistnieje z depresją i otępieniem, ale może również występować niezależnie od nich, szczególnie u pacjentów z chorobą Parkinsona o wczesnym początku [45].

Częstość występowania depresji, w zależności od metodologii i przyjętych kryteriów, waha się między 2,7% a nawet 90 % [32,46]. Około 33 % chorych z PD wykazuje jej cechy już przy ustaleniu rozpoznania choroby, a objawy klinicznie istotne dotyczą 35 % populacji na różnym etapie schorzenia [5,32]. Większość chorych z PD prezentuje łagodne objawy, które można sklasyfikować jako łagodny epizod depresyjny, dystymię lub zaburzenie adaptacyjne z obniżonym nastrojem [46]. Ponadto wielu pacjentów doświadcza istotnych objawów zespołu depresyjnego jedynie podczas okresów „off” związanych z brakiem działania leków dopaminergicznych [24,46]. Symptomy w tej podgrupie chorych nie spełniają kryteriów rozpoznania łagodnego lub dużego epizodu depresyjnego, dystymii lub zaburzeń adaptacyjnych z obniżonym nastrojem, ponieważ trwają one krócej (tzn. ograniczają się jedynie do okresów „wyłączenia”). Klasyfikuje się je jako depresję subsyndromalną [46]. Poza tym istnieją niewielkie różnice między depresją w populacji ogólnej a depresją w chorobie Parkinsona [5]. Osoby z PD rzadziej zgłaszają poczucie winy i bezwartościowości, ale częściej

występuje u nich niezdecydowanie [46]. Dodatkowo nasilenie wspomnianych zaburzeń nastroju koreluje z dłuższym czasem trwania choroby, narastaniem objawów ruchowych i innych objawów pozaruchowych, ich fluktuacji oraz nieadekwatnym leczeniem dopaminergicznym. Co więcej, pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia psychotyczne i lękowe, snu oraz objawy dysfunkcji autonomicznej mogą zwiększać ryzyko pojawienia się zaburzeń nastroju [5,32]. Depresja w chorobie Parkinsona jest złożonym zjawiskiem, które może być konsekwencją samej choroby, reakcją na niepełnosprawność wynikającą z tego schorzenia, izolowanym zaburzeniem oraz co najbardziej prawdopodobnie kombinacją trzech wymienionych składowych [32]. Podobnie jak w depresji endogennej, dochodzi do zmian w układzie dopaminergicznym, noradrenergicznym i serotonergicznym. Ponadto ważną rolę w patogenezie odgrywa utrata korowych neuronów cholinergicznym [32,46]. Utrata tej populacji komórek nerwowych leży również u podstaw otępienia, stąd może być niezwykle trudno odróżnić kliniczne skutki takiego neurozwyrodnienia na jego wczesnym etapie.

## **1.2. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona**

James Parkinson rozwijał nie tylko swoją pasję do medycyny. Był również bystrym i wnikliwym obserwatorem opisującym nowe zjawiska w dziedzinie paleontologii, geologii czy politologii [47]. W sławnym eseju dotyczącym drżączki porażnej opisał szereg objawów ruchowych i pozaruchowych, jednak mylnie założył, że u chorych „zmysły oraz intelekt pozostawały prawidłowe” [14]. Nasuwa się pytanie, dlaczego tak dociekliwy badacz pominął lub zignorował istotne objawy choroby nazwanej później jego imieniem? Wyjaśnieniem może być jedynie 6-osobowa grupa pacjentów, którzy byli poddani analizie. Co ciekawe, u 3 chorych była to jednorazowa obserwacja, natomiast spośród pozostałych zbadanych przedmiotowo prawdopodobnie tylko jeden chory był regularnie badany na przestrzeni lat [48]. Dodatkowo analizę utrudnił fakt, że 5 z 6 osób było w stosunkowo młodym wieku i na początkowym etapie choroby, w którym zwykle nie stwierdza się istotnych deficytów poznawczych. James Parkinson niedługo po opublikowaniu eseju zwrócił uwagę na zaburzenia funkcji poznawczych u innych chorych z opisanym przez siebie schorzeniem, co potwierdzili na podstawie własnych, późniejszych obserwacji Charcot i Vulpian [48]. Mimo to przez wiele lat temat deficytu poznawczego w przebiegu choroby nie spotykał się z żywym zainteresowaniem badaczy a schorzenie było kojarzone głównie z zaburzeniami ruchowymi. Sytuacja zmieniła się kiedy wprowadzono skuteczne objawowe leczenie dopaminergiczne, które pośrednio

doprowadziło do wydłużenia życia pacjentów z PD [48]. U osób starszych z bardziej zaawansowaną chorobą zaburzenia funkcji poznawczych były częściej dostrzegane przez badaczy. Początkowo otępienie traktowano jako osobną dysfunkcję związaną jedynie z procesem starzenia i/lub współistnieniem choroby Alzheimera. Z czasem liczne badania naukowe potwierdziły, że zaburzenia funkcji poznawczych stanowią integralny objaw choroby Parkinsona.

Deterioracja kognitywna w PD pojawia się na różnych etapach choroby i cechuje się zmiennym nasileniem objawów - od subiektywnych zaburzeń poznawczych (ang. *subjective cognitive decline*, SCD) poprzez łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *Parkinson's disease-mild cognitive impairment*, PD-MCI), kończąc na otępieniu (ang. *Parkinson's disease dementia*, PDD) [49,50]. SCD to osobisty, subiektywnie odczuwany deficyt funkcjonowania poznawczego, który nie wynika z nagłego pogorszenia samopoczucia lub stanu zdrowia. W obiektywnej ocenie neuropsychologicznej z zastosowaniem odpowiednich testów osoby z SCD uzyskują prawidłowe wyniki po uwzględnieniu odchyleń dla płci, wieku i liczby lat nauki [49]. Natomiast w PD-MCI dochodzi do stopniowego pogorszenia zdolności poznawczych, które są zauważane zarówno przez chorego jak i jego bliskich [51]. Pacjent prezentuje subtelne trudności w zakresie jednej lub kilku domen poznawczych [52]. Wprowadzenie tego pojęcia i jego przydatność pozostaje jednak przedmiotem kontrowersji. O ile w chorobie Alzheimera ma ono znaczenie w ustaleniu grup ryzyka rozwoju tego schorzenia, o tyle w PD u większości chorych, a szczególnie u tych z przeważającą sztywnością i bradykinezją oraz zaburzeniami snu i węchu, prędzej czy później dochodzi do pojawienia się otępienia. W związku z tym stwierdzeniem, znając sposób na powstrzymanie deterioracji poznawczej wystarczyłoby go wdrożyć od momentu pojawienia się charakterystycznych dla PD objawów ruchowych [33]. Z kolei PDD definiuje się jako zaburzenia procesów kognitywnych dotyczące co najmniej dwóch z czterech domen (uwagi pamięci, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych), które znacząco wpływają na codzienne funkcjonowanie chorego jak i jego opiekunów [53]. Następczy brak samodzielności chorych często prowadzi do ich umieszczenia w domach opieki, a także znacznie ogranicza możliwości leczenia.

Sauerbier i wsp. bazując na charakterystycznych cechach kliniczno-anatomopatologicznych określili specyficzne warianty choroby Parkinsona. W zależności od lokalizacji zmian wyróżnili: podtyp „pniowy” z przewagą zaburzeń snu lub dysautonomii, „limbiczny” z dominującą depresją, zmęczeniem, bólem czy utratą masy ciała



oraz „korowy” z zaburzeniami funkcji poznawczych [44]. Ten ostatni charakteryzuje się późniejszym wiekiem zachorowania ( $\geq 72$  lata), brakiem drżenia, wynikiem w skali UPDRS  $\geq 25$  punktów, pogorszeniem fluencji słownej ( $< 20$  słów w ciągu 90 sekund), trudnościami w kopiowaniu pięciokątów, a jego molekularnym biomarkerem może być genotyp MAPT H1/H1 (ang. *microtubule associated protein tau*) [33,44,54]. Podtyp „kognitywny” może być mylony z otępieniem z ciałami Lewy’ego (ang. *dementia with Lewy bodies*, DLB). Nie brakuje zwolenników teorii, że jest to ta sama jednostka chorobowa tylko o innej sekwencji pojawiania się objawów klinicznych: zaburzenia motoryczne ze stopniowo dołączającymi się zaburzeniami funkcji poznawczych (PDD) lub deterioracja kognitywna i pojawiające się objawy ruchowe typowe dla PD (DLB) [33]. Autorzy kryteriów rozpoznania otępienia z ciałami Lewy’ego, sprzeciwiają się temu twierdzeniu i traktują DLB jako odrębną jednostkę chorobową. Za kluczowe uważają pojawienie się zaburzeń poznawczych z towarzyszącymi omamami wzrokowymi przed dysfunkcją motoryczną lub w trakcie pierwszego roku choroby [20]. W praktyce klinicznej ustalenie początku objawów nie stanowi łatwego zadania, stąd arbitralne kryterium czasu wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji.

W ciągu ostatniej dekady zwiększyło się zainteresowanie zagadnieniem funkcji poznawczych w PD, w tym szczególnie stadiów poprzedzających wystąpienie otępienia. Na podstawie badań przekrojowych szacuje się, że łagodne zaburzenia funkcji poznawczych dotyczą od 20 do 25 % chorych z PD, a odsetek procentowy zwiększa się dwukrotnie po 5-letniej obserwacji [49,55]. Dla porównania, częstość tych zaburzeń w populacji ogólnej w wieku 60-90 lat wynosi od 16 do 20 % [49]. W norweskim badaniu ParkWest u pacjentów z PD-MCI po 5 latach u około 60 % z nich rozpoznano PDD [56]. Co ciekawe, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych u 25 % chorych w grupie Pedersena ulegały stabilizacji a nawet ustępowały [57]. Niestety długofalowe ryzyko konwersji do PDD, pomimo czasowej poprawy, pozostaje w dalszym ciągu wysokie [57,58]. Otępienie w chorobie Parkinsona dotyczy od 24 do 31 % i jest około 6 razy częstsze w porównaniu do ogólnej populacji [48]. Szacuje się, że PDD w grupie pacjentów z 20-letnim czasem trwania choroby Parkinsona może występować u ponad 80 % [49]. Istnieje kilka czynników uznawanych za potencjalnie protekcyjne. Należą do nich: wysiłek fizyczny, stosowanie witaminy D, kofeiny czy diety śródziemnomorskiej. Większa liczba czynników przyczynia się do rozwoju otępienia [50]. Należą do nich: płeć męska, zaawansowany wiek, długi czas trwania choroby, bardziej nasilone objawy ruchowe z przewagą bradykinezji i sztywności, niestabilność postawy i zaburzenia

chodu (ang. *postural instability and gait disorder*, PIGD), wczesne wystąpienie zaburzeń psychiatrycznych, zaburzenia lękowe i depresyjne, hipotonia ortostatyczna, RBD, palenie papierosów a także uwarunkowania genetyczne [33,50]. Pomimo zidentyfikowania tak wielu czynników w dalszym ciągu podłoże zaburzeń poznawczych w PD nie zostało w pełni poznane.

Dotychczas opisano wiele mechanizmów leżących u podstaw deterioracji kognitywnej w PD. Pośmiertne badania neuropatologiczne pacjentów z PDD wykazały rozległe zajęcie kory nowej i układu limbicznego z utratą neuronów i pojawieniem się ciał oraz neurytów Lewy'ego [59]. W przeszłości zakładano objęcie procesem neurozwyrodnieniowym jedynie jąder podstawy. Badania autopsyjne oraz analiza biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym sugerują, że oprócz depozytów  $\alpha$ -synukleiny ważną rolę w patogenezie odgrywają białko tau i beta-amyloid, charakterystyczne dla choroby Alzheimera [59]. Według koncepcji Aarslanda i innych autorów największe znaczenie ma kombinacja trzech wyżej wymienionych [60,61]. Z kolei Horvath i wsp. wskazują na jedynie marginalny udział beta-amyloidu w PDD [33,62]. Ponadto zwraca się uwagę na zmiany naczyniowe w chorobie Parkinsona. U pacjentów z PD, w porównaniu do dobranej pod względem wieku populacji, stwierdza się mniej tzw. naczyniowych czynników ryzyka. Mimo to obserwuje się hiperintensywne zmiany w badaniu MRI mózgowia, które zdaniem niektórych badaczy korelują z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych [63]. Postuluje się, że podłożem zmian są nocne zwwyżki ciśnienia tętniczego lub neurotoksyczność homocysteiny [33]. Dodatkowo w patogenezie PDD wymienia się zaburzenia neuroprzekaźników- dopaminy i acetylocholino oraz nadmierne pobudzenie układu glutaminergicznego. Znaczenie potencjalnie istotnych mechanizmów związanych z wczesnymi zmianami synaptycznymi, stanem zapalnym, dysfunkcją mitochondriów, odpowiedzią białek, układem ubiquityna-proteasom i zwiększoną neurogenezą wymaga dalszych badań [51]. Ponadto szereg powszechnych wariantów genetycznych białek istotnych dla produkcji, metabolizmu i przekaźnictwa dopaminy w mózgu predysponuje do deterioracji kognitywnej w PD [49,51]. Z klinicznego punktu widzenia kluczowe są korelacje zmian anatomopatologicznych z profilem neuropsychologicznym w PDD.

W początkowym stadium choroby Parkinsona dominują deficyty wykonawcze będące wynikiem nieprawidłowej transmisji dopaminergicznej w zakresie pętli czołowo-prążkowiowych [32], które mogą częściowo ulegać odwróceniu po stosowanym

leczeniu dopaminergicznym [64,65]. W późniejszych etapach dołączają się zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz pamięci semantycznej i epizodycznej. Wspomniane deficyty nie są związane z dysfunkcją w obrębie jąder podstawy i płata czołowego tylko płata skroniowego i ciemieniowego. Dodatkowo stwierdza się zaburzenia równowagi innych niż dopamina neurotransmiterów [32,33]. W związku z tym, deficyty pojawiając się w późniejszym etapie choroby w większym stopniu odpowiadają na leczenie wpływające na układ cholinergiczny niż dopaminergiczny [66]. Do niedawna w piśmiennictwie dotyczącym zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona dominowało określenie otępienie podkorowe. Obecnie, biorąc pod uwagę wyniki badań anatomopatologicznych, neuroobrazowych i neuropsychologicznych w PD, pojęcie to ma jedynie wartość historyczną [67]. Co ciekawe w piśmiennictwie opisano wzorce dysfunkcji kognitywnej specyficzne dla danej płci. U kobiet częściej obserwuje się zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych natomiast u mężczyzn obniżoną zdolność do odczytywania emocji oraz pogorszenie fluencji słownej [7,50].

## **1.2.1 Diagnostyka zaburzeń funkcji poznawczych**

### **1.2.1.1. Badanie neuropsychologiczne**

W zaleceniach MDS-ES (ang. *Movement Disorders Society-European Section*) się wykonanie skróconego badania neuropsychologicznego już we wczesnym etapie choroby Parkinsona jako istotnego elementu diagnostyki różnicowej z parkinsonizmami atypowymi [68]. Ocena funkcji kognitywnych początkowo obejmuje wywiad chorobowy uzyskany od pacjenta oraz wiarygodnej osoby bliskiej lub opiekuna. Zdaniem panelu ekspertów EFNS/MDS-ES (ang. *European Federation of Neurological Society and Movement Disorders Society-European Section*) należy również zwrócić uwagę na zaburzenia snu, obecność objawów psychiatrycznych oraz ciężką depresję, które mogą wpływać na wynik testu. Przed przystąpieniem do badania bardzo ważna jest ocena nie tylko stanu emocjonalnego, ale także stopnia męczliwości i sprawności uwagi pacjenta, a także jego sprawności ruchowej [69]. Wahanie stężenia dopaminy, zależne głównie od częstotliwości przyjmowania leków przeciwparkinsonowskich, powodują nie tylko fluktuacje stanu ruchowego, ale i poznawczego. Badanie chorego powinno być wykonywane w fazie „on”, gdyż spowolnienie, sztywność mięśniowa, drżenie czy dyskinezy mogą w sposób istotny wpływać na wykonywane zadania [69,70].

Początkowo popularnym narzędziem wykorzystywanym do przesiewowej oceny funkcjonowania poznawczego w wielu badaniach naukowych była skala MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*) [71]. W wielu pracach zwrócono jednak uwagę na jej niską czułość w odniesieniu do profilu zaburzeń kognitywnych typowych dla PD [69,70]. Z czasem powstawały kolejne testy, które oprócz oceny globalnej określały deficyt w zakresie pięciu domen poznawczych: uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, sprawności językowej i sprawności wzrokowo-przestrzennej.

### **Uwaga**

Dysfunkcja w zakresie selekcjonowania informacji w PD dotyczy ponad 1/3 chorych i przyczynia się nierzadko do obniżenia jakości ich życia [72]. W chorobie Parkinsona stwierdza się zaburzenia uwagi dowolnej (selektywnej), związanej z koncentracją uwagi jak i męczliwością, a także uwagi mimowolnej (spontanicznej) [70]. Wydajność uwagi podlega dużej zmienności w ciągu dnia. Sprawność procesów uwagi można ocenić z pomocą wielu narzędzi diagnostycznych jak np.: testami N-1 i N-2, próbą wymieniania miesięcy wspak czy odejmowania seryjnego „100-7”.

### **Pamięć**

W porównaniu do dopasowanej pod względem wieku grupy kontrolnej, pacjenci z nowo rozpoznaną PD wykazywali większe trudności z zapamiętywaniem słów powiązanych semantycznie, byli mniej wydajni w stosowaniu strategii grupowania ułatwiającej uczenie się nowego materiału oraz osiągnęli gorsze wyniki w natychmiastowym przypominaniu [71]. W chorobie Parkinsona istotą problemu nie jest kodowanie czy przechowywanie informacji, ale trudności z ich wyszukiwaniem i spowolnionym dostępem do zasobów pamięci [69]. W PD-D stwierdza się zaburzenia pamięci werbalnej i wizualnej, jednak o mniejszym nasileniu niż w AD [70]. Istnieje wiele testów oceny pamięci jak próby z testu ADAS-Cog (ang. *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*), Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego (ang. *California Verbal Learning Test, CVLT*).

## **Funkcje wykonawcze**

Termin ten obejmuje planowanie, inicjowanie, wybieranie i skuteczne monitorowanie zachowań, które są ukierunkowane na osiągnięcie określonych celów [48,67]. Ponadto deficyty w tym obszarze obejmują również zaburzenia kontroli hamowania, pamięci roboczej oraz trudności w tworzeniu pojęć [48]. W PD pojawiają się już w początkowym etapie choroby i mogą sygnalizować otępienie [70]. Zaburzenia sprawności funkcji wykonawczych stwierdza się u więcej niż połowy pacjentów z PD [72]. Częste współistnienie dysfunkcji wykonawczej z zaburzeniami innych domen poznawczych sprawia, że właściwie nie istnieją testy wybiórczo oceniające sprawność wykonawczą. W piśmiennictwie do testów polecanych przez MDS należą między innymi: test łączenia punktów B (ang. *Trial Making Test B*, TMT B), próby fluencji słownej (fonemicznej, semantycznej), Test Antycypacji Przestrzennej Brixton (ang. *The Brixton Spatial Anticipation Test*), Test Wieży Londyńskiej (ang. *The Tower of London Test*).

## **Język**

W początkowym etapie choroby pacjenci mogą mieć dyskretnie trudności z aktualizacją słów, perseweracjami pojawiającymi się pod presją czasu, rozumieniem złożonych zdań i odpowiadaniem na pytania pośrednie (osadzone w zdaniu) a także fluencją semantyczną [71]. Wraz z postępem schorzenia wypowiedzi chorych mogą stawać się coraz bardziej fragmentaryczne. Jednak w chorobie Parkinsona, nawet w zaawansowanym stadium, deficyty językowe są zazwyczaj niewielkie i obejmują głównie elementy wykonawcze, takie jak płynność i organizacja [67]. Do oceny umiejętności językowych przydatnymi narzędziami są: COWAT (ang. *Controlled Oral Word Association Test*), Bostoński Test Nazywania (ang. *Boston Naming Test*, BNT).

## **Funkcje wzrokowo-przestrzenne**

Zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych dotyczą niemal połowy pacjentów z PD i mogą zwiastować otępienie w późniejszym okresie choroby [70]. Podobnie jak w przypadku sprawności językowej, deficyty w tym zakresie we wczesnym stadium choroby Parkinsona,

trudno oddzielić od dysfunkcji wykonawczych. Chorzy z PD uzyskują zwykle gorsze wyniki w odpowiednich testach niż pacjenci z AD [70]. Badacze zwracają również uwagę na dobór narzędzi diagnostycznych. W kontekście choroby Parkinsona najbardziej adekwatna bateria testów obejmuje zadania bez limitu czasu, które mogą być wykonywane pomimo gorszej sprawności motorycznej [71], np.: Test Rysowania Zegara (ang. *The Clock Drawing Test*), Test Rozpoznawania Twarzy Bentona (ang. *The Benton Facial Recognition Test*) czy Test Oceny Nachylenia Linii Bentona (ang. *Judgement of Line Orientation Test*).

Jedną z użytecznych skal stosowanych w przesiewowej ocenie funkcjonowania poznawczego w PD, rekomendowaną przez EFNS, jest skala ACE-III (ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination-III*). W odróżnieniu od innych proponowanych skal pozwala na skróconą diagnozę funkcjonalną oraz umożliwia diagnostykę różnicową szczególnie istotną w początkowym stadium choroby Parkinsona [69]. Ponadto poza wynikiem globalnym dostarcza informacji na temat możliwych zaburzeń w zakresie poszczególnych domen poznawczych. Kolejnym atutem tego narzędzia diagnostycznego jest dostępność polskiej wersji językowej, opracowanej za zgodą prof. Johna Hodgesa przez Emilię Sitek i wsp. z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Magdalenę Senderecką z Uniwersytetu Jagiellońskiego [69].

### **1.2.1.2. Endogenne potencjały wywołane związane ze zdarzeniem poznawczym**

W 1938 roku Hans Berger przeprowadził pierwsze u człowieka badanie EEG (elektroencefalografia) [69], a już kilkanaście miesięcy później Pauline Davis wraz z mężem opublikowali doniesienie na temat zastosowania endogennych potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem (ang. *event related potentials*, ERPs) [74]. W kolejnych dekadach badania z wykorzystaniem ERPs przyczyniły się do lepszego zrozumienia neurofizjologicznych podstaw różnych schorzeń. Endogenne potencjały wywołane rejestrowane z powierzchni skóry głowy są odzwierciedleniem bioelektrycznej aktywności komórek nerwowych związanych z procesami przetwarzania informacji [75]. Nie są ściśle związane ze sprecyzowaną modalnością układu aferentnego i odzwierciedlają czynność wielu obszarów II- i III-rzędowej kory mózgowej zaangażowanej w procesy kojarzeniowe

oraz IV-rzędowej kory integracyjnej [76,77].

ERPs są wyodrębniane z zapisu EEG, który stanowi mieszaną różnych rytmów generowanych przez liczne struktury mózgowia. Na przestrzeni lat stawały się coraz bardziej wyrafinowaną nieinwazyjną metodą identyfikowania specyficznych zdarzeń motorycznych, sensorycznych czy poznawczych. Z pomocą różnych technik możliwe jest uzyskiwanie wielu powtórzeń i odfiltrowywanie zakłóceń. Uśrednienie aktywności mózgu pojawiającej się w określonym czasie w odpowiedzi na serię zdarzeń (na przykład określony bodziec słuchowy prezentowany sekwencyjnie podczas zadania poznawczego) skutkuje pojawieniem się krzywej składającej się z wychyleń pozytywnych (dodatnich - ze szczytem skierowanym w dół) i negatywnych (ujemnych ze szczytem skierowanym w górę) [75].

Podstawowe parametry ERPs to:

- latencja (czas od chwili zadziałania bodźca do ukazania się odpowiedniego szczytu wyrażony w ms)
- amplituda (określana w  $\mu\text{V}$ , wyznaczana od linii bazowej lub w odniesieniu do poprzedzającego szczytu)
- kształt (odzwierciedlający powierzchnię potencjału)

Wspomniane wyżej pozytywne (P) i negatywne (N) wychylenia według obowiązującej nomenklatury oznaczają się kolejnymi numerami (N1, P1, N2, P2...) lub podaje się ich czas utajenia (np. N100 oznacza falę o latencji 100 ms) [78].

W mojej pracy poddałam analizie dwie komponenty ERP, które są istotne w ocenie funkcji poznawczych.

### **N200**

U osoby zdrowej możemy odnotować tę falę w czasie od 180 do 325 ms po pojawieniu się określonego bodźca [79]. Osoba badana odbiera serie dźwięków o dwóch różnych częstotliwościach. Jej zadaniem jest rozróżnienie i policzenie dźwięków pojawiających się sporadycznie na tle częstych i regularnych. W piśmiennictwie falę N200 nierzadko określa się jako pierwszą nieświadomą reakcję i „gotowość do wykonania zadania” [80]. Wspólnie z załamkami N100, P200, N200 jest pośrednio związana ze stanem jakościowym procesów poznawczych, pochodzących przede wszystkim z kory przedczołowej, a występujących zarówno przy biernej, jak i aktywnej percepcji bodźców [77].

## P300

W przeciwieństwie do składowej N200 załamkowi P300 poświęca się więcej uwagi. Od czasu pierwszej pracy autorstwa Suttona i wsp. w 1965 [81], do chwili obecnej przeprowadzono wiele badań nad jego zastosowaniem. Mimo rosnącej wiedzy na ten temat nie jest do końca jasne pochodzenie tej fali. Przyjmuje się, że zasadniczą rolę w jej powstawaniu odgrywają kora przedczołowa oraz struktury hipokampa [78]. Istnieje wiele hipotez dotyczących związku załamka P300 z funkcjami poznawczymi [78,82,83]. Próbą ich połączenia jest pogląd reprezentowany przez Schmitta i wsp., według którego komponenta P300 powstaje podczas prezentacji bodźca osobie badanej i związana jest z aktywacją procesów pamięci kluczowych do wykonania zadania [84]. Czynności związane z przetwarzaniem informacji kończą się w momencie rozwiązania zadania i dopiero wtedy kształtuje się fala P300 [78]. W przypadku trudności z rozpoznaniem wzorca przez osobę badaną i niewykonania zadania, proces analizy nie może być zakończony a fala P300 jest słabiej wyrażona lub całkowicie niewidoczna [85]. Analiza kompleksu P300, podobnie jak w przypadku N200, dotyczy przede wszystkim latencji i amplitudy. Latencja odzwierciedla czas potrzebny do wykonania zadania. Im większy problem z rozróżnieniem i policzeniem danego bodźca, tym wydłuża się czas mierzony od chwili jego zadziałania do zarejestrowania załamka P300. Amplituda natomiast może być określana jako subiektywna miara trudności wykonywanego zadania. Maleje kiedy wzrasta poziom trudności szczególnie związany z procesami pamięci operacyjnej. W przypadku zignorowania bodźca można zaobserwować obniżenie amplitudy i wydłużenie latencji [86].

W piśmiennictwie możemy znaleźć informacje nie tylko na temat wykorzystania ERP w badaniach naukowych, ale również ich praktycznego zastosowania. To nieinwazyjne badanie może być przydatne w diagnostyce zaburzeń funkcji poznawczych we wczesnym etapie jak i w monitorowaniu przebiegu choroby [80]. Wydłużenie latencji załamka P300 zaobserwowano u pacjentów z otępieniem w przebiegu różnych schorzeń metabolicznych [87], autoimmunologicznych [80] czy neurozwyrodnieniowych, w tym w chorobie Parkinsona [88].



### 1.2.1.3. Obrazowanie strukturalne mózgowia metodą rezonansu magnetycznego i ultrasonografii przezczaszkowej

#### Obrazowanie mózgowia metodą rezonansu magnetycznego

Rozpoznanie choroby Parkinsona i parkinsonizmów atypowych wciąż pozostaje wyzwaniem, zwłaszcza w początkowym etapie, kiedy objawy kliniczne u chorych są do siebie bardzo podobne. Obrazowanie mózgowia metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) w PD z wykorzystaniem co raz to doskonalszej aparatury znacznie poprawiło dokładność diagnostyczną i zrozumienie podłoża tego schorzenia. Strukturalne i ilościowe sekwencje MRI dostarczają biomarkerów charakterystycznych dla danej choroby ułatwiając jej rozpoznanie [89]. Obrazowanie wazone podatnością (ang. *Susceptibility Weighted Imaging*, SWI) u zdrowych osób wykazuje obszar o wysokiej intensywności sygnału zlokalizowany w grzbietowo-bocznej części zbitej istoty czarnej (łac. *Substantia Nigra pars compacta*, SNpc) określany w piśmiennictwie jako „objaw jaskółczego ogona” lub „grzbietowo-boczna hiperintensywność istoty czarnej” (ang. *dorsolateral nigral hyperintensity*, DNH) [90,91]. Na podstawie badań histopatologicznych stwierdzono, że DNH odzwierciedla nigrosom-1 - skupisko komórek dopaminergicznych dotkniętych procesem chorobowym we wczesnym stadium PD [92]. Utrata tej hiperintensywności u pacjentów z chorobą Parkinsona wynika prawdopodobnie z obecności złogów żelaza i cechuje się wysoką czułością i swoistością w diagnostyce różnicowej zespołów parkinsonowskich [91]. W 2000 roku Schrag i wsp. zwrócili uwagę na inne cechy ułatwiające diagnostykę różnicową [93]. W postaci zaniku wieloukładowego z przewagą objawów parkinsonowskich (ang. *multiple system atrophy with predominant parkinsonism*, MSA-P) widoczne są zmiany w zakresie skorupy – jej hipointensywny sygnał z hiperintensywnym rąbkiem [94]. Zarówno w MSA-P i postaci z przewagą objawów mózdkowych (ang. *multiple system atrophy with predominant cerebellar features*, MSA-C) możemy obserwować zanik jądra zębatego mózdku, wzmocnienie sygnału w jego środkowych konarach i moście, tzw. objaw krzyża (ang. *hot-cross bun sign*), a także poszerzenie komory IV [89]. Ponadto w MSA-C stwierdza się zanik rdzenia przedłużonego, środkowych konarów mózdku, mostu oraz dolnych jąder oliwki z ich wzmożonym sygnałem [91]. Objaw krzyża może występować także w ataksjach rdzeniowo-mózdkowych, po obustronnym udarze

niedokrwiennym mostu jak również w wariacie choroby Creutzfeldta-Jakoba [95].

Mechanizm postępującego neurozwyrodnienia w chorobie Parkinsona (PD) pozostaje nadal nieznanym. Jedną z hipotez sugeruje kluczową rolę zmian naczyniowych w dysfunkcji i utracie neuronów [96,97], którą potwierdzają badania przedkliniczne [98]. Natomiast wyniki badań klinicznych w tym zakresie są niejednoznaczne [99]. Hiperintensywność istoty białej (ang. *white matter hyperintensities*, WMH) jest powszechnie wykrywana w MRI pacjentów z PD i innymi schorzeniami neurozwyrodnieniowymi. Podłoże tych zmian, zwykle przypisywane niedokrwieniu mózgu, nie jest do końca poznane. Niektóre badania sugerują, że WMH występuje częściej u pacjentów z PD, podczas gdy inne nie wykazały różnicy w porównaniu do dopasowanej wiekiem grupy kontrolnej [100]. W związku z powyższym to czy WMH w PD jest przejawem niedokrwienia mózgu, czy odzwierciedla neurozwyrodnienie pozostaje przedmiotem dyskusji. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień na temat hiperintensywnych zmian istoty białej obserwowanych w sekwencji T2 będących przyczyną pogorszenia funkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie uwagi i funkcji wykonawczych [101]. W celu standaryzacji wizualnej oceny WMH w 1987 powstała skala Fazekasa [102]. Czterostopniowa skala obejmuje ocenę zmian w sekwencji T2-zależnej lub T2 FLAIR i jest wykorzystywana w wielu publikacjach dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych [103].

### **Ultrasonografia przezczaszkowa**

Ustalenie rozpoznania choroby Parkinsona i innych zespołów parkinsonowskich w dalszym ciągu stanowi wyzwanie, zwłaszcza na początku choroby, kiedy pojawiają się nietypowe objawy a charakterystyczne zmiany strukturalne w badaniu MR nie są jednoznaczne. W związku z tym poszukuje się nowych metod diagnostycznych, które ułatwiłyby diagnostykę przyżyciową pacjentów. Pomimo początkowych trudności badaczom udało się uzyskać obraz mózgu o wysokiej rozdzielczości przy użyciu ultrasonografii przezczaszkowej (ang. *Transcranial Sonography*, TCS) umożliwiając dodatkową ocenę niektórych struktur mózgowia. W 1995 roku Becker i wsp. po raz pierwszy opisali hiperechogeniczność istoty czarnej u pacjentów z chorobą Parkinsona [104]. Odkrycie to zostało potwierdzone w wielu badaniach, w których zwrócono uwagę na wysoką czułość i swoistość metody w różnicowaniu zaburzeń ruchowych [105–107]. Zgodnie z wytycznymi EFNS/MDS-ES ocena istoty czarnej za pomocą TCS, w połączeniu z obrazem klinicznym, stanowi przydatne narzędzie

diagnostyczne (poziom wiarygodności IA) [68].

Na przestrzeni ostatnich lat metoda uległa rozpowszechnieniu, udoskonalono sprzęt i technikę wykonywania badania. W porównaniu z konwencjonalnym neuroobrazowaniem (TK i MRI), TCS wiąże się z niższym kosztem badania, krótkim czasem jego wykonywania, powtarzalnością, większą dostępnością (nawet przy łóżku chorego) oraz bezinwazyjnością. Coraz częściej zwraca się uwagę na przydatność tego narzędzia nie tylko pod kątem oceny neurologicznej [108], ale i psychiatrycznej [109]. W niektórych pracach zwrócono szczególną uwagę na ocenę szerokości komory trzeciej będącej odzwierciedleniem zaniku otaczających ją struktur mózgu. Poszerzenie jej wymiaru poprzecznego przy współistnieniu hiperechogeniczności istoty czarnej (SN+) może sugerować pogorszenie funkcji poznawczych u pacjentów z PD [110,111].

Przyczyna hiperechogeniczności SN wciąż pozostaje niejasna. Niektórzy badacze wiązali ją z wyższą zawartością żelaza w istocie czarnej [112]. Obecnie rozważa się udział innych czynników w procesach odpowiedzialnych za hiperechogeniczność SN [106]. Inne obszary mózgu z wysoką zawartością żelaza takie jak gałka biała wykazują prawidłową echogeniczność w TCS [89].

Hiperechogeniczność istoty czarnej stwierdza się u 80–85% chorych z PD [108]. W atypowych zespołach parkinsonowskich (ang. *atypical parkinsonian syndrome*, APS) zwykle nie obserwuje się tego zjawiska. Za typowe cechy APS uważa się hiperechogeniczność jądra soczewkowego (ang. *Lenticular Nucleus*, LN+) i poszerzenie komory trzeciej (ang. *3rd Ventricle*, 3V+) [108,113].

## 2. Założenia i cel pracy

Choroba Parkinsona należy do najczęściej występujących po chorobie Alzheimera chorób neurozwyrodnieniowych. Szacuje się, że na świecie liczba osób z tym rozpoznaniem do 2030 r. może ulec podwojeniu [5]. W Polsce na chorobę Parkinsona zapada około 8 tysięcy osób rocznie co stanowi istotny problem kliniczny i społeczny. Etiologia PD pomimo szeregu badań wciąż pozostaje niewyjaśniona. Za kliniczne objawy choroby odpowiedzialne są zmiany w komórkach nerwowych istoty czarnej i innych obszarach mózgowia takich jak m.in.: podwzgórze, układ mezokortykalno-limbiczny, miejsce sinawe czy jądro podstawne Meynerta [9]. Obraz kliniczny opisany po raz pierwszy przez Jamesa Parkinsona w 1817 roku dotyczył przede wszystkim zaburzeń ruchowych pod postacią drżenia spoczynkowego, sztywności mięśniowej, spowolnienia ruchowego oraz zaburzeń odruchów postawnych [14].

Obecnie u chorych z PD poświęca się więcej uwagi zaburzeniom pozaruchowym, a w szczególności zaburzeniom poznawczym. Często stwierdza się spowolnienie myślenia (bradyfrenię), zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych, zaburzenia uwagi i dysfunkcje wykonawcze, które niekiedy są widoczne w badaniach psychometrycznych już u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą. Pojawienie się łagodnych zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona, a tym bardziej otępienia utrudnia codzienne funkcjonowanie chorych i ich opiekunów. W ostatnim czasie dokonał się znaczący postęp w zrozumieniu symptomatologii i czynników ryzyka wystąpienia PD-MCI.

Badanie neuropsychologiczne, z odpowiednio dobranymi testami, jest kluczowym elementem diagnostyki łagodnych zaburzeń poznawczych oraz otępienia w chorobie Parkinsona. Trudność wyboru narzędzi badawczych jest związana z dużą liczbą dostępnych testów neuropsychologicznych, z których część nie uwzględnia specyfiki pacjentów z PD. W przypadku PD kluczowe znaczenie ma stan motoryczny pacjenta podczas wykonywania zadań. Ponadto inne objawy pozaruchowe, tj. ciężka depresja, apatia, nadmierna senność w ciągu dnia lub współistniejąca psychoza, mogą również zaburzać sprawność poznawczą podczas wykonywania testów.

Dotychczasowe publikacje dotyczące zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona oparte są na zastosowaniu różnych testów psychologicznych, co uniemożliwia porównanie wyników badań pomiędzy różnymi grupami. Wiele z tych testów nie ma walidacji i nie jest

dostosowana do oceny pacjentów z chorobą Parkinsona. Nierzadko nie są one korelowane z obrazem klinicznym czy radiologicznym.

Założeniem pracy jest istnienie wieloczynnikowego, czynnościowego i strukturalnego związku zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona z pierwotną patologią będącą przyczyną tego schorzenia.

Celem pracy jest ocena funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona i ich odniesienie do innych cech klinicznych, elektrofizjologicznych i neuroobrazowych schorzenia. Sformułowano następujące pytania badawcze:

- Czy w chorobie Parkinsona istnieje związek zaburzeń funkcji poznawczych z innymi objawami klinicznymi, w tym zaburzeniami depresyjnymi oraz zaburzeniami snu?
- Czy w chorobie Parkinsona zaburzenia poznawcze korelują z latencją i/lub amplitudą endogenego potencjału wywołanego związanego ze zdarzeniem poznawczym?
- Czy w chorobie Parkinsona zaburzenia poznawcze korelują ze zmianami strukturalnymi w badaniu rezonansu magnetycznego, w tym szczególnie ze zmianami naczyniopochodnymi?
- Czy w chorobie Parkinsona zaburzenia poznawcze mają związek ze zmianami strukturalnymi w badaniu ultrasonografii przezczaszkowej - szerokością komory trzeciej?

Badanie koncentruje się na poszukiwaniu wczesnych markerów zaburzeń poznawczych, które mogłyby przyspieszyć podjęcie interwencji terapeutycznych. Zakładamy, że szeroki panel wykonywanych badań, w tym neuropsychologicznych, umożliwi uzyskanie ich istotnych korelacji z obrazem klinicznym.

### 3. Materiał i metody

Badaniem objęto 52 osoby z chorobą Parkinsona w wieku od 37 do 76 lat (średnio 65,46 lat), w tym 22 kobiety w wieku od 52 do 76 lat (średnio 67,64 lat) oraz 30 mężczyzn w wieku 37 do 76 lat (średnio 63,87 lat). Część pacjentów (n=40) była hospitalizowana w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2018-2021, pozostali (n=12) byli pod opieką Poradni Neurologicznej (n=9) i/lub uczestniczyli w zebraniach Koła Przyjaciół Chorych z Chorobą Parkinsona Towarzystwa Walki z Kalectwem we Wrocławiu (n=3).

Kryteria wykluczenia z badania obejmowały:

1. inne schorzenia neurologiczne (w tym m.in. o podłożu zapalnym, demielinizacyjnym i nowotworowym), psychiatryczne (m.in. ciężka depresja, nasilone zaburzenia psychotyczne i lękowe), ogólnoustrojowe (m.in. autoimmunologiczne, metaboliczne, pourazowe i toksyczne), potencjalnie wpływające na czynność bioelektryczną mózgu, które w opinii badacza mogłyby wpływać na ocenę funkcji poznawczych,
2. inne cechy deficytu neurologicznego w badaniu przedmiotowym (poza typowymi dla PD) sugerujące uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
3. inna przewlekła terapia lekami działającymi na OUN (w tym m.in. środkami uspokajającymi i nasennymi, przeciwpadaczkowymi, neuroleptykami, psychostymulantami, przeciwbólowymi, immunosupresyjnymi),
4. istotne klinicznie uszkodzenie narządu słuchu i wzroku oraz przebyte urazy uniemożliwiające wykonywanie zaplanowanych badań.

Rozpoznanie choroby Parkinsona oparto na aktualnie obowiązujących kryteriach diagnostycznych [17,22]. Wiek pacjentów przy ustaleniu rozpoznania wynosił od 34 do 66 lat. Czas trwania choroby (tzn. okres od ustalenia rozpoznania do przeprowadzenia badań) wynosił od 3 do 23 lat, ze średnim czasem trwania 10,38 lat (11,09 lat u kobiet, 9,87 lat u mężczyzn).

W badanej grupie 47 osób było leczonych preparatami lewodopy w sumarycznej dawce od 300 do 2000 mg (średnio 942,55 mg/dobę), 25 przyjmowało ropinirol od 5 do 18 mg (średnio 10,28 mg/dobę), 10 stosowało pramipeksol od 1,05 do 4,2 mg (średnio 2,20 mg/dobę), 2 rotygotynę w plastrach od 6 do 8 mg (średnio 7 mg/dobę), 12 rasagilinę w dawce 1 mg/dobę, 12 amantadynę od 100 do 300 mg (średnio 191,67 mg/dobę). W przeliczeniu na całkowitą ekwiwalentną dobową dawkę lewodopy (ang. *levodopa equivalent daily dose*, LEDD) pacjenci stosowali od 0 do 2070 mg, średnio 1044,69 mg na dobę. Ponadto 7 osób stosowało biperyden w dawce od 1,5 do 8 mg (średnio 2,93 mg/dobę). W grupie badanej 6 chorych stosowało leki hipotensyjne, zapewniające optymalne wartości ciśnienia tętniczego krwi. U 2 osób stosowano statyny z powodu zaburzeń gospodarki lipidowej oraz metforminę z powodu nieprawidłowej glikemii na czczo. Dwóch pacjentów przyjmowało sertralinę w dawce 100 mg/dobę.

U wszystkich badanych przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne uwzględniające ocenę zaawansowania choroby za pomocą zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra (ang. *Hoehn-Yahr scale*, HY) i skali MDS-UPDRS (ang. *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Do neuropsychologicznej oceny funkcji poznawczych posłużyła skala ACE-III (tab.3).

Tabela 3. Charakterystyka skali ACE-III (na podstawie Sitek i wsp. 2017 [114])

	ACE-III
Czas badania	15 - 30 minut
Przydatność w diagnostyce różnicowej	Wysoka
Przydatność w obserwacji długoterminowej	Wysoka (wynik od 0 do 100 pkt.)
Uwaga i pamięć operacyjna	Seryjne odejmowanie siódemek
Pamięć epizodyczna	Zapamiętywanie 7-elementowego adresu
Funkcje wykonawcze	2 próby fluencji słownej (fonemiczna i semantyczna)
Funkcje językowe i pamięć semantyczna	Nazywanie 12 obiektów Próba aktualizacji wiedzy semantycznej Powtarzanie słów i przysłów Rozumienie kilkuelementowych poleceń Czytanie słów Pisanie 2 zdań
Funkcje wzrokowo-przestrzenne	Kopia pętli Möbiusa Kopia sześcianu Rysunek tarczy zegara Liczenie kropek Rozpoznawanie niekompletnych liter

Dodatkowo u pacjentów z chorobą Parkinsona przeprowadzono badanie z użyciem skal oceny snu. PDSS (ang. *Parkinson's Disease Sleep Scale*) jest wizualnym narzędziem składającym się z 15 pytań związanych ze snem. Skala ta ocenia: ogólną jakość snu (pyt. 1), zasypianie i utrzymanie snu, bezsenność (pyt. 2 i 3), RLS i PLMS (pyt. 4 i 5), psychozę (pyt. 6 i 7), nykturię (pyt. 8 i 9), objawy ruchowe i czuciowe pojawiające się w nocy i nad ranem (pyt. 10–13), wysypianie się (pyt. 14) i senność w ciągu dnia (pyt. 15). Za każde pytanie badany przydziela liczbę punktów od 0 (poważny objaw, który pojawia się codziennie) do 10 (bez objawów) [115]. Im więcej punktów tym mniejsze zaburzenia snu. Nowsza, zrewidowana skala



PDSS-2 (ang. *revised version of the Parkinson's Disease Sleep Scale*) jest również kwestionariuszem do samodzielnego wypełniania, składającym się z 15 pytań. Pacjenci oceniają częstotliwość pojawiania się objawów w zakresie od 0 (nigdy) do 4 (bardzo często), uzyskując całkowity wynik w skali PDSS-2 od 0 (brak zakłóceń) do 60 (maksymalne nasilenie zaburzeń snu) [116].

Pacjentów z PD zbadano także przy pomocy dwóch skal oceny depresji – samoopisowej skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI) i obserwacyjnej skali depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression scale*, HAMD). Pierwsza z nich jest jednym z najczęściej stosowanych narzędzi diagnostycznych. Poszczególne zagadnienia są punktowane od 0 do 3. BDI cechuje się wysoką rzetelnością, spójnością wewnętrzną, trafnością zbieżną i różnicową w różnych grupach pacjentów [117,118]. Druga z nich, składająca się z 17-elementów, jest najczęściej wykorzystywanym narzędziem spośród innych jej wersji. Każde zagadnienie jest oceniane w 3-punktowej lub 5-punktowej skali [119]. Podobnie jak w przypadku BDI, więcej uzyskanych punktów wskazuje na większe nasilenie objawów. HAMD charakteryzuje się wysoką trafnością dyskryminacyjną, rzetelnością, porównywalnością i powtarzalnością wyników oraz czułością na zmiany [118].

Ponadto wszystkich chorych poddano badaniu ERPs z oceną latencji i amplitud fal N200 i P300. U wszystkich pacjentów wykonano badanie MRI z uwzględnieniem nasilenia zmian naczyniopochodnych wyrażonych w skali Fazekasa oraz analizy strukturalnej. U 44 chorych przeprowadzono badanie przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej z oceną istoty czarnej, jąder soczewkowatych oraz szerokości komory trzeciej. U pozostałych osób brak przeziernych okien kostnych uniemożliwił wykonanie TCS.

Grupę kontrolną stanowiło 55 zdrowych osób (33 kobiety oraz 22 mężczyzn), bez zaburzeń funkcji poznawczych, odpowiednio dobranych pod względem płci, czasu nauki i wieku (średnia 64,32 lat).

Badania potencjałów wywołanych przeprowadzono w Pracowni Potencjałów Wywołanych Kliniki Neurologii przy użyciu aparatu Nicolet zapewniając odpowiednie warunki (ciche pomieszczenie pracowni, zaciemnione do badań, o stałej temperaturze 22-24°C). Metodyka badań była zgodna ze standardami IFCN (ang. *International Federation of Clinical Neurophysiology*) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Elektroencefalografii. Do badania pacjent przyjmował pozycję leżącą. Potencjały były rejestrowane przy użyciu kubkowych elektrod powierzchniowych firmy Nicolet Instrument Corporation, które umieszczono na skórze przy pomocy pasty adhezyjno-przewodzącej firmy D.O.Weaver

and Co. Badanie słuchowego endogennego potencjału wywołanego związanego ze zdarzeniem poznawczym zostało przeprowadzone zgodnie ze schematem „*oddball paradigm*”, z użyciem bodźców dźwiękowych o natężeniu 70 dB i czasie trwania 200 ms. Badany słyszał dwa rodzaje dźwięków, jeden – bodziec standardowy o częstotliwości 1000 Hz (tło), drugi – tzw. bodziec celowy o częstotliwości 2000 Hz. Zadaniem badanego było zliczanie bodźców celowych, różniących się od tła. Odpowiedź korowa została zarejestrowana w odprowadzeniach z linii środkowej: czołowego, centralnego i ciemieniowego (ang. frontal, central, parietal; Fz, Cz, Pz), z elektrodą odniesienia na płątku usznym i elektrodą uziemiającą na przedramieniu. Oceniona została latencja i amplituda fali N200 i P300.

Badanie echogeniczności istoty czarnej było przeprowadzone nieinwazyjną metodą za pomocą aparatu ultrasonograficznego (ang. *ultrasonography*, USG) Acuson X300 z głowicą 2,5 MHz przykładaną do bocznej powierzchni czaszki (tzw. okno skroniowe położone przed skrawkiem ucha zewnętrznego). Uwidoczniono tą metodą przekrój poprzeczny śródmózgowia. W przypadku stwierdzenia patologicznego sygnału odbijanego przez istotę czarną śródmózgowia (tzw. hiperechogeniczność istoty czarnej) został on zmierzony jako pole powierzchni nieprawidłowego sygnału. Dodatkowo w grupie chorych i zdrowych dokonano oceny echogeniczności istoty czarnej, jąder soczewkowatych oraz zmierzono szerokość komory III. Badanie zostało powtórzone dwukrotnie (z lewej i prawej strony).

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Katedry Radiologii UM we Wrocławiu wykonano badania MRI głowy z oceną ewentualnego występowania cech charakterystycznych dla schorzeń neurozwyrodnieniowych innych niż choroba Parkinsona oraz nasilenia zmian naczyniopochodnych w skali Fazekasa.

Przed rozpoczęciem badań uzyskano zgodę na ich przeprowadzenie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu zgodnie z uchwałą nr KB -467/2018 z dnia 13 sierpnia 2018 roku. Wszyscy pacjenci oraz zdrowi ochotnicy wyrazili świadomą, pisemną zgodę na wzięcie udziału w badaniu.

Analizy statystycznej dokonano przy pomocy programu Statistica 13.0 PL z licencją Uniwersytetu Medycznego dla uczestników Studiów Doktoranckich. Zgodność rozkładu częstości wartości analizowanych zmiennych z rozkładem normalnym zweryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka oraz dodatkowo za pomocą histogramów częstości. Na podstawie tej analizy stwierdzono, że rozkład większości zmiennych różnił się istotnie od rozkładu normalnego. W przypadku zmiennych ACE-III rozkłady były silnie lewoskośne,

w przypadku zmiennych pomiarowych fal N200 – prawoskośne, a rozkład zmiennych fal P300 był najbardziej zbliżony do rozkładu normalnego lub lekko prawoskośny. W związku z niezgodnością rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym, do opisu zmiennych użyto mediany oraz przedziału międzykwartylowego (między 1. i 3. kwartyłem,  $M (Q1 \div Q3)$ ). Istotność statystyczną różnic sprawdzono przy użyciu testu Manna-Whitneya, a korelacji za pomocą współczynnika Spearmana. Analizę zależności zmiennych ACE-III oraz jej podskal: uwagi, pamięci, fluencji słownej, języka i funkcji wzrokowo-przestrzennych od wieku, stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali HY, czasu nauki, HAMD, PDSS-2 oraz zmiennych N200 (Fz, Cz, Pz) i P300 (Fz, Cz, Pz) przeprowadzono za pomocą ogólnego modelu regresji krokowej. Zastosowano postępującą i wsteczną selekcję predyktorów, aby sprawdzić powtarzalność ich wyselekcjonowanego zestawu. Wszystkie wybrane do modelu predyktory N200 (Fz, Cz, Pz) i P300 (Fz, Cz, Pz) były bardzo silnie wzajemnie skorelowane (we wszystkich przypadkach  $r > 0,9$ ). W związku z tym zastosowano analizę głównych składowych (ang. *principal component analysis*, PCA) z rotacją typu Varimax, która wyłoniła jedną składową główną (PC1), reprezentującą 82% zmienności tej grupy predyktorów.

Tabela 4. Ładunki czynnikowe i wyjaśniana wariancja zmiennej PC1 w analizie składowych głównych (PCA, Varimax rotation).

Zmienna	Ładunki czynnikowe
latencja N200 Fz	-0,899380
latencja N200 Cz	-0,913405
latencja N200 Pz	-0,908243
latencja P300 Fz	-0,912501
latencja P300 Cz	-0,908415
latencja P300 Pz	-0,894056
wariancja wyjaśniona	4,925312
udział	0,820885

## 4. Wyniki

### 4.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem oceny funkcji poznawczych za pomocą skali ACE-III

W badaniu wzięło udział 52 chorych z PD. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 (63÷71) lat; 58% stanowili mężczyźni. Mediana czasu nauki w grupie chorych wynosiła 12 (11÷15) lat. Grupę kontrolną stanowiło 55 zdrowych osób. Mediana wieku wynosiła 65 (58÷69), 40% stanowili mężczyźni. Mediana czasu nauki wynosiła 12 (11÷17) lat. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Ogólna charakterystyka grupy chorych i kontrolnej

	Grupa chorych n = 52			Grupa kontrolna n = 55			p
Wartość	Mediana [min-max]	Q1	Q3	Mediana [min-max]	Q1	Q3	
Wiek [lata]	67 [37-76]	63	71	65 [38-89]	58	69	0,278
Czas nauki [lata]	12 [7-18]	11	15	12 [8-18]	11	17	0,773

*n*, number – liczebność grupy; *min*, *minimum* – wartość minimalna; *max*, *maximum* – wartość maksymalna; *Q1*, *Lower Quartile* – dolny kwartył; *Q3*, *Upper Quartile* – górny kwartył; *p* – poziom istotności

Mediana czasu trwania choroby wynosiła 10 (6÷15) lat, a jej zaawansowanie zostało ocenione w stanie „on” za pomocą zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra. Mediana HY wyniosła 2. Ponadto u każdego chorego przeprowadzono ocenę w skali MDS-UPDRS z uwzględnieniem objawów ruchowych i pozaruchowych. Mediana wyniosła 71 punktów. Mediana LEDD w badanej grupie wynosiła 1135 (725÷1370), 90% osób było leczonych preparatami lewodopy, 71% agonistami dopaminergicznymi (ropinirolem, pramipeksolem, rotygotyną), 46% lekami o innym mechanizmie działania (amantadyną, inhibitorami MAO-B), natomiast niecałe 2% chorych nie stosowało żadnych leków przeciwparkinsonowskich. Pacjenci nie byli poddawani leczeniu dojelitowemu lewodopą/karbidopą w żelu, podskórnemu apomorfiną ani nie przebyli zabiegu operacyjnego metodą głębokiej stymulacji mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS)

z implantacją elektrod do odpowiednich struktur mózgowia. Szczegółowa charakterystyka grupy została przedstawiona w tabeli 6.

Tabela 6. Szczegółowa charakterystyka grupy chorych

	<b>Grupa chorych n = 52</b>		
<b>Wartość</b>	<b>Mediana [min-max]</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>
<b>Czas trwania choroby [lata]</b>	10 [3-23]	6	15
<b>HY [pkt.]</b>	2 [1-4]	2	3
<b>MDS-UPDRS [pkt.]</b>	71 [21-148]	51	86
<b>LEDD [mg]</b>	1135 [0-2070]	725	1370
<b>BDI [pkt.]</b>	8 [0-36]	4	11
<b>HAMD [pkt.]</b>	8 [0-28]	5	10
<b>PDSS [pkt.]</b>	128 [93-150]	118	137
<b>PDSS-2 [pkt.]</b>	10 [0-21]	7	14

*n*, *number* – liczebność grupy; *min*, *minimum* – wartość minimalna; *max*, *maximum* – wartość maksymalna; *Q1*, *Lower Quartile* – dolny kwartył; *Q3*, *Upper Quartile* – górny kwartył; *HY*, *Hoehn-Yahr scale* – skala Hoehn-Yahra, *MDS-UPDRS*, *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona opracowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych; *LEDD*, *levodopa equivalent daily dose* – całkowita ekwiwalentna dobową dawką lewodopy; *mg*, *milligrams* – miligramy, *BDI*, *Beck Depression Inventory* – skala depresji Becka, *HAMD*, *Hamilton Depression scale* – skala depresji Hamiltona, *PDSS*, *Parkinson's Disease Sleep Scale* – skala oceny snu w chorobie Parkinsona; *PDSS-2*, *Parkinson's Disease Sleep Scale-2* - zmieniona wersja skali oceny snu w chorobie Parkinsona

Osoby z rozpoznaniem PD osiągały istotnie słabsze wyniki w teście ACE-III w kontekście oceny globalnej, a także domeny pamięci, fluencji słownej i funkcji wzrokowo-przestrzennych (tab. 7).

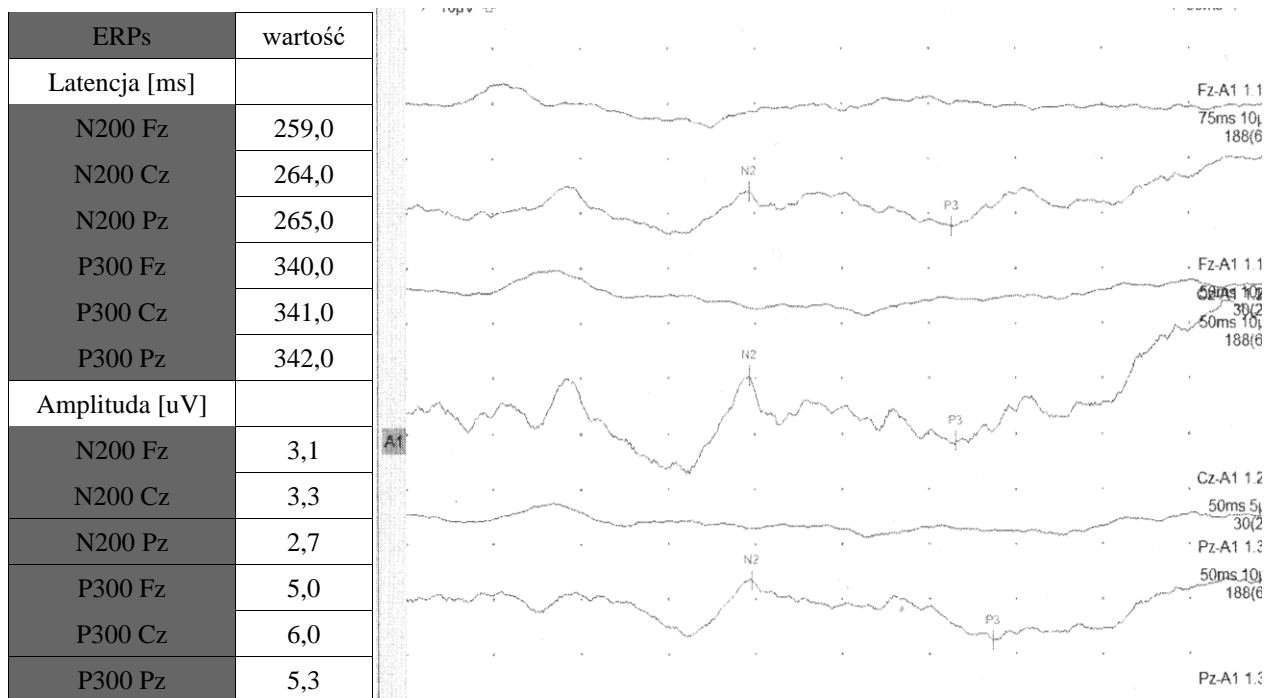
Tabela 7. Wyniki w skali ACE-III w grupie z PD i kontrolnej

Wartość	Grupa z PD n = 52			Grupa kontrolna n = 55			p
	Mediana [min-max]	Q1	Q3	Mediana [min-max]	Q1	Q3	
ACE-III [pkt.]	96 [68-100]	89	99	100 [96-100]	99	100	<b>0,00000</b>
Uwaga	18 [10-18]	17	18	18 [17-18]	18	18	0,0837
Pamięć	25 [17-26]	23	26	26 [24-26]	26	26	<b>0,00101</b>
Fluencja	12 [7-14]	10	14	14 [14]	14	14	<b>0,00000</b>
Język	26 [23-26]	26	26	26 [25-26]	26	26	0,239
Funkcje wzrokowo-przestrzenne	16 [9-16]	14	16	16 [15-16]	16	16	<b>0,00010</b>
ACR [pkt.]	28 [17-30]	25	30	30 [28-30]	30	30	<b>0,00000</b>

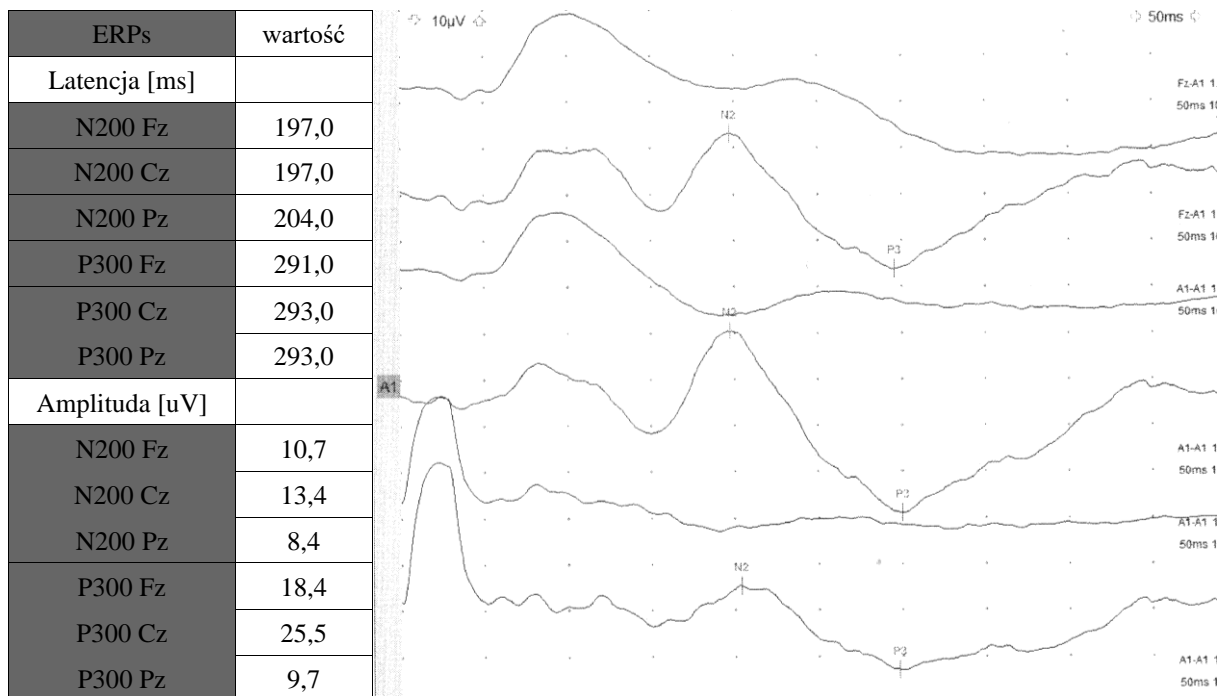
ACE-III, *Addenbrooke's Cognitive Examination III*; n, number – liczebność grupy; min, minimum – wartość minimalna; max, maximum – wartość maksymalna; Q1, *Lower Quartile* – dolny kwartył; Q3, *Upper Quartile* – górny kwartył; p – poziom istotności

#### 4.2. Charakterystyka elektrofizjologiczna grupy badanej i kontrolnej z wykorzystaniem potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym

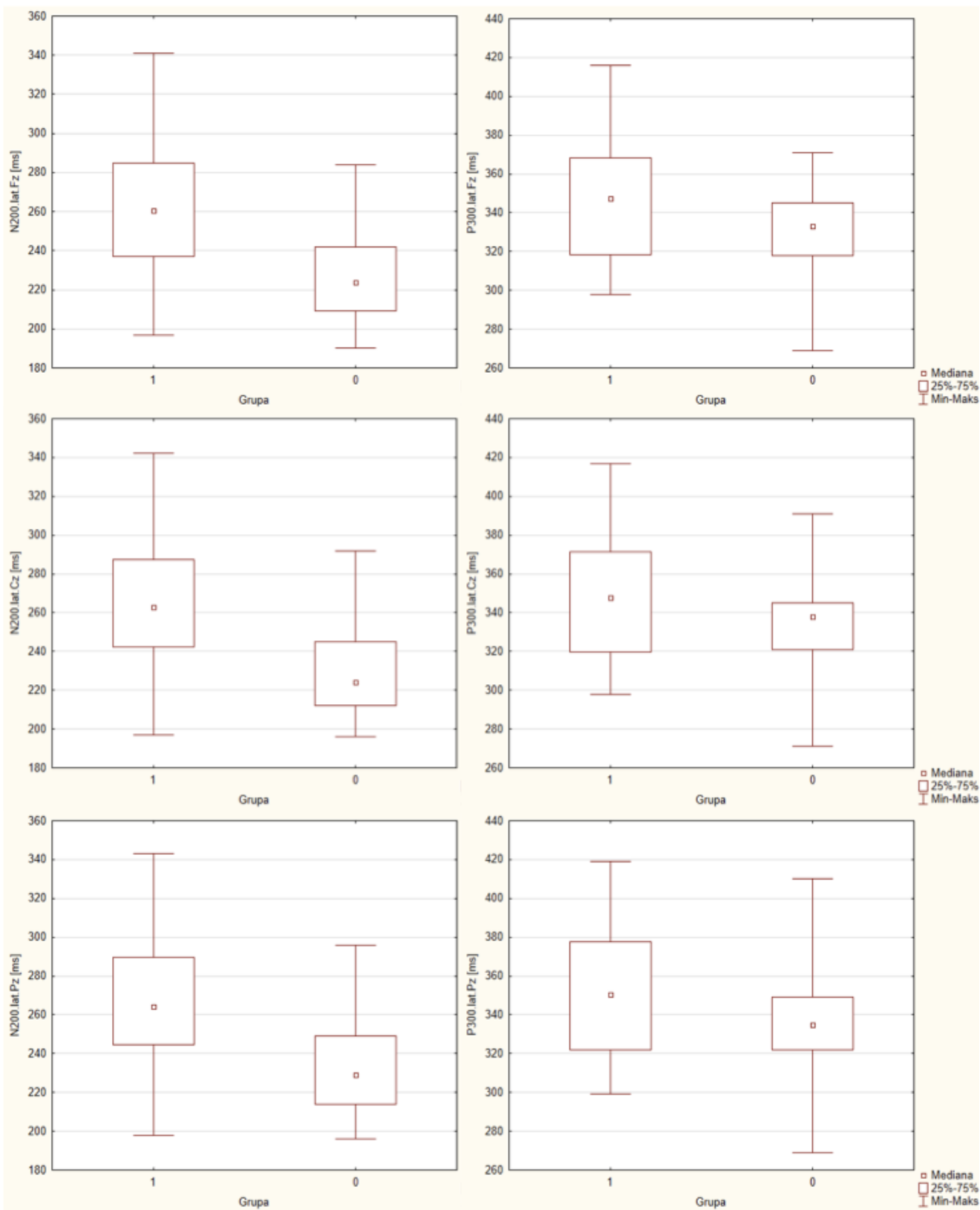
Poniżej przedstawiono wyniki badań w grupie chorych i kontrolnej (ryc.1 i 2). W grupie z PD stwierdzono istotnie dłuższe mediany latencji fali N200 i P300 w odprowadzeniach Fz, Cz i Pz w porównaniu do próby kontrolnej (ryc. 3). W grupie chorych w odniesieniu do grupy zdrowych nie uzyskano znamiennej różnicy w zakresie amplitud załamka N200 (ryc. 4). W przypadku fali P300 wykazano istotnie niższe wartości amplitud w odprowadzeniach Cz i Pz w porównaniu do próby kontrolnej (ryc. 4). Szczegółową charakterystykę elektrofizjologiczną przedstawiono w tabeli 8.



Rycina 1. Wynik badania ERP u 75-letniej kobiety (B.P.) z chorobą Parkinsona  
Wydłużone latencje załamków N200 i P300 w porównaniu do grupy kontrolnej.



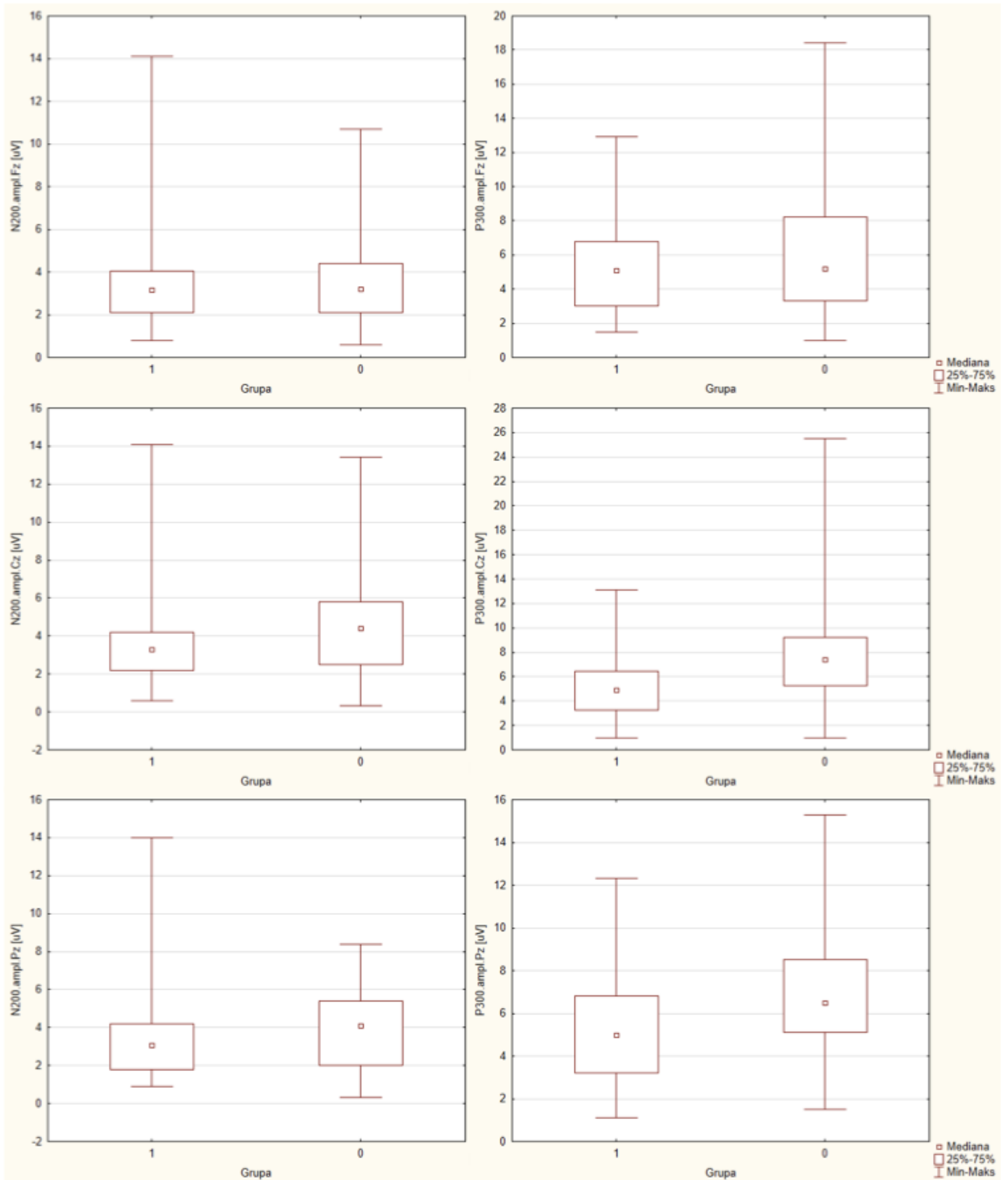
Rycina 2. Wynik badania ERP u zdrowego 52-letniego mężczyzny (K.J.)  
Prawidłowe latencje i amplitudy załamków N200 i P300.



1 – grupa chorych, 0 – grupa kontrolna

Rycina 3. Wykresy przedstawiające latencje fali N200 i P300 w odprowadzeniach Fz, Cz i Pz w grupie chorych i kontrolnej





Rycina 4. Wykresy przedstawiające amplitudy fali N200 i P300 w odprowadzeniach Fz, Cz i Pz w grupie chorych i kontrolnej

Tabela 8. Charakterystyka elektrofizjologiczna grupy z PD i kontrolnej z wykorzystaniem ERPs

ERPs	Grupa z PD n = 52			Grupa kontrolna n = 55			p
	wartość	Mediana [min-max]	Q1	Q3	Mediana [min-max]	Q1	
Latencja [ms]							
N200 Fz	261 [197-341]	237	285	224 [190-284]	209	242	<b>0,00000</b>
N200 Cz	263 [197-342]	243	288	224 [196-292]	212	245	<b>0,00000</b>
N200 Pz	264 [198-343]	245	290	229 [196-296]	214	249	<b>0,00000</b>
P300 Fz	348 [298-416]	319	369	333 [269-371]	318	345	<b>0,00304</b>
P300 Cz	348 [298-417]	320	372	338 [271-391]	321	345	<b>0,00872</b>
P300 Pz	351 [299-419]	322	378	335 [269-410]	322	349	<b>0,0121</b>
Amplituda [uV]							
N200 Fz	3,0 [1-14]	2,0	4,0	3,2 [0,6-10,7]	2,1	4,4	0,721
N200 Cz	3,0 [1-14]	2,0	4,0	4,4 [0,3-13,4]	2,5	5,8	0,117
N200 Pz	3,0 [1-14]	2,0	4,0	4,1 [0,3-8,4]	2,0	5,4	0,428
P300 Fz	5,0 [2-13]	3,0	7,0	5,2 [1,0-18,4]	3,3	8,2	0,418
P300 Cz	5,0 [1-13]	3,0	6,0	7,4 [1,0-25,5]	5,3	9,2	<b>0,00044</b>
P300 Pz	5,0 [1-12]	3,0	7,0	6,5 [1,5-15,5]	5,1	8,5	<b>0,00169</b>

ERPs, event related potentials – potencjały wywołane związane ze zdarzeniem; n, number – liczebność grupy; SD, Standard Deviation – odchylenie standardowe; min, minimum – wartość minimalna; max, maximum – wartość maksymalna; Q1, Lower Quartile – dolny kwartył; Q3, Upper Quartile – górny kwartył; p – poziom istotności, Fz, Cz, Pz – frontal, central, parietal – odprowadzenia z linii środkowej: czołowe, centralne i ciemieniowe

### 4.3. Analiza jednoczynnikowa

#### 4.3.1. Zależność wyniku ACE-III od wieku

Wraz z wiekiem pacjenci z PD uzyskiwali znamienne niższe całkowite wyniki w teście ACE-III i w zakresie wszystkich jego subskał (tab.9).

Tabela 9. Zależność wyniku ACE-III od wieku

Wiek [lata]			
	n	R	p
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,64	<b>0,00000</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,38	<b>0,00511</b>
<b>Pamięć</b>	52	-0,61	<b>0,00000</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,64	<b>0,00000</b>
<b>Język</b>	52	-0,46	<b>0,00068</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,32	<b>0,0229</b>

*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### 4.3.2. Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu nauki

Wykazano znamiennej pozytywną korelację czasu nauki i wyniku w skali ACE-III i domen pamięci, fluencji słownej oraz języka (tab. 10)

Tabela 10. Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu nauki

<b>Czas nauki [lata]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	0,32	<b>0,0226</b>
<b>Uwaga</b>	52	0,09	0,537
<b>Pamięć</b>	52	0,28	<b>0,0425</b>
<b>Fluencja</b>	52	0,37	<b>0,00621</b>
<b>Język</b>	52	0,32	<b>0,0188</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	0,04	0,800

*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### **4.3.3. Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu trwania choroby Parkinsona**

Chorzy z PD uzyskiwali istotnie statystycznie niższy całkowity wynik w skali ACE-III oraz w zakresie domen fluencji i języka wraz z czasem trwania choroby (tab. 11).

Tabela 11. Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu trwania choroby Parkinsona

<b>Czas trwania choroby [lata]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,34	<b>0,0124</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,22	0,121
<b>Pamięć</b>	52	-0,23	0,107
<b>Fluencja</b>	52	-0,32	<b>0,01904</b>
<b>Język</b>	52	-0,33	<b>0,0161</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,20	0,1501

*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### **4.3.4. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania choroby ocenianego w zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra i MDS-UPDRS**

Znamiennie negatywna korelacja dotyczyła sumarycznego wyniku testu ACE-III oraz jednej składowej - fluencji słownej oraz stopnia zaawansowania choroby w zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra (tab. 12).

Tabela 12. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania choroby ocenianego w zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra

<b>Skala Hoehn-Yahra [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,39	<b>0,00412</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,08	0,574
<b>Pamięć</b>	52	-0,27	0,0553
<b>Fluencja</b>	52	-0,41	<b>0,00222</b>
<b>Język</b>	52	-0,24	0,0804
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,25	0,0726

*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy wynikami testu ACE-III (wartości sumarycznej oraz w zakresie fluencji i języka) a liczbą punktów uzyskanych w skali MDS-UPDRS (tab. 13).

Tabela 13. Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania choroby ocenianego w skali MDS-UPDRS

<b>MDS-UPDRS [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,37	<b>0,00709</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,10	0,5001
<b>Pamięć</b>	52	-0,26	0,0617
<b>Fluencja</b>	52	-0,34	<b>0,0126</b>
<b>Język</b>	52	-0,28	<b>0,0481</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,17	0,218

*MDS-UPDRS, Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale - ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona opracowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych; ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### **4.3.5. Zależność wyniku w skali ACE-III od całkowitej ekwiwalentnej dobowej dawki lewodopy**

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między wynikami skali ACE-III a ekwiwalentem dobowej dawki lewodopy (tab. 14).

Tabela 14. Zależność wyniku w skali ACE-III od LEDD

<b>LEDD [mg]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,09	0,526
<b>Uwaga</b>	52	0,22	0,125
<b>Pamięć</b>	52	0,01	0,927
<b>Fluencja</b>	52	0,02	0,900
<b>Język</b>	52	0,06	0,652
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,12	0,393

*LEDD, levodopa equivalent daily dose* – całkowita ekwiwalentna dobową dawką lewodopy; *mg, miligrams* – miligramy, *ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III*; *n, number* – liczebność grupy z PD; *R* – współczynnik korelacji rang Spearmana; *p* – poziom istotności

#### **4.3.6. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianego w skalach BDI i HAMD**

Znamiennie ujemna korelacja dotyczyła wartości BDI i wyników testu ACE-III (wartość sumaryczna, wartości w domenach: uwagi, pamięci, fluencji i funkcji wzrokowo-przestrzennych) (tab. 15).



Tabela 15. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianego w skali BDI

<b>BDI [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,47	<b>0,00045</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,32	<b>0,0207</b>
<b>Pamięć</b>	52	-0,34	<b>0,0138</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,35	<b>0,00979</b>
<b>Język</b>	52	-0,27	0,0549
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,31	<b>0,0235</b>

*BDI, Beck Depression Inventory* – skala depresji Becka; *ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III*; *n, number* – liczebność grupy z PD; *R* – współczynnik korelacji rang Spearmana; *p* – poziom istotności

Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono istotną negatywną korelację wyników testu ACE-III z kwestionariuszem oceny depresji Hamiltona (tab. 16).

Tabela 16. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianego w skali HAMD

<b>HAMD [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,50	<b>0,00016</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,41	<b>0,00261</b>
<b>Pamięć</b>	52	-0,45	<b>0,00076</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,40	<b>0,00355</b>
<b>Język</b>	52	-0,31	<b>0,0246</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,28	<b>0,0456</b>

*HAMD, Hamilton Depression scale – skala depresji Hamiltona; ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### **4.3.7. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skal PDSS i PDSS-2**

Wykazano istotną pozytywną korelację wyników skali ACE-III i domen pamięci, fluencji słownej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych z wynikami skali PDSS (tab. 17).

Tabela 17. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skali PDSS

<b>PDSS [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	0,39	<b>0,00379</b>
<b>Uwaga</b>	52	0,21	0,128
<b>Pamięć</b>	52	0,31	<b>0,0271</b>
<b>Fluencja</b>	52	0,32	<b>0,0223</b>
<b>Język</b>	52	0,19	0,168
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	0,32	<b>0,0212</b>

*PDSS, Parkinson's Disease Sleep Scale* –skala oceny snu w chorobie Parkinsona; *ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III*; *n, number* – liczebność grupy z PD; *R* – współczynnik korelacji rang Spearmana; *p* – poziom istotności

Wykazano znamiennej negatywnej korelację rezultatów testu ACE-III i domen pamięci, fluencji słownej, języka oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych z wynikami skali PDSS-2 (tab. 18).

Tabela 18. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skali PDSS-2

<b>PDSS-2 [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,45	<b>0,00073</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,22	0,114
<b>Pamięć</b>	52	-0,39	<b>0,00417</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,39	<b>0,00473</b>
<b>Język</b>	52	-0,31	<b>0,0260</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,28	<b>0,0426</b>

*PDSS-2, Parkinson's Disease Sleep Scale-2 - zmieniona wersja skali oceny snu w chorobie Parkinsona; ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### **4.3.8. Zależność wyniku w skali ACE III i potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym**

Wyniki sumaryczne skali ACE-III oraz składowych oceniających pamięć, fluencję i język istotnie korelują z latencjami fali N200 w odprowadzeniu czołowym (Fz), centralnym (Cz) i ciemieniowym (Pz). Dodatkowo wykazano istotną korelację wyników funkcji wzrokowo-przestrzennych z latencjami fali N200 w odprowadzeniu centralnym i potylicznym (tab. 19).

Tabela 19. Zależność wyniku w skali ACE III i latencji fali N200

Latencja N200 [ms]							
		Fz		Cz		Pz	
	n	R	p	R	p	R	p
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,47	<b>0,00043</b>	-0,47	<b>0,00041</b>	-0,47	<b>0,00040</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,26	0,0632	-0,24	0,0853	-0,25	0,0697
<b>Pamięć</b>	52	-0,35	<b>0,00998</b>	-0,33	<b>0,0178</b>	-0,32	<b>0,0196</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,52	<b>0,00009</b>	-0,48	<b>0,00029</b>	-0,47	<b>0,00049</b>
<b>Język</b>	52	-0,39	<b>0,00462</b>	-0,37	<b>0,00635</b>	-0,37	<b>0,00726</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,23	0,104	-0,30	<b>0,0280</b>	-0,33	<b>0,0167</b>

*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności, Fz, Cz, Pz – frontal, central, parietal – odprowadzenia z linii środkowej: czołowe, centralne i ciemieniowe*

Wykazano istotne statystycznie korelacje całkowitego wyniku testu ACE-III oraz w zakresie domen: uwagi, pamięci, fluencji słownej i języka z latencjami fali P300 we wszystkich odprowadzeniach (tab. 20).

Tabela 20. Zależność wyniku w skali ACE III i latencji fali P300

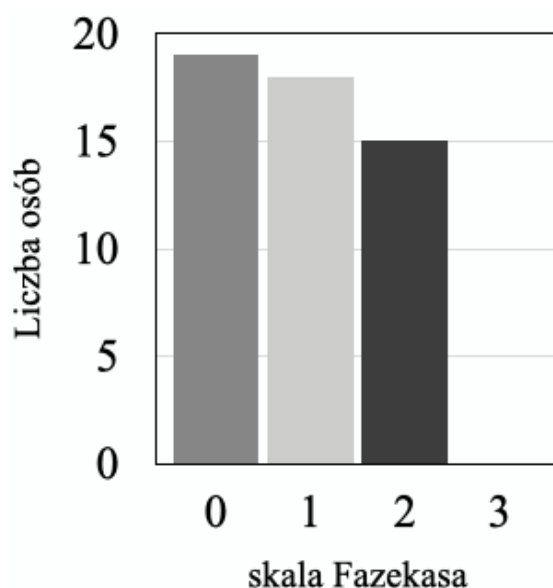
Latencja P300 [ms]							
		Fz		Cz		Pz	
	n	R	p	R	p	R	p
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,38	<b>0,00567</b>	-0,38	<b>0,00484</b>	-0,39	<b>0,00422</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,34	<b>0,0123</b>	-0,34	<b>0,0126</b>	-0,36	<b>0,00941</b>
<b>Pamięć</b>	52	-0,29	<b>0,0336</b>	-0,32	<b>0,0227</b>	-0,32	<b>0,0227</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,37	<b>0,00687</b>	-0,38	<b>0,00554</b>	-0,39	<b>0,00474</b>
<b>Język</b>	52	-0,37	<b>0,00693</b>	-0,39	<b>0,00482</b>	-0,38	<b>0,00505</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,20	0,165	-0,18	0,211	-0,19	0,170

*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności, Fz, Cz, Pz – frontal, central, parietal – odprowadzenia z linii środkowej: czołowe, centralne i ciemieniowe*

Nie uzyskano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wynikami testu ACE III i jego składowych a amplitudami fali N200 i P300 we wszystkich odprowadzeniach (Fz, Cz, Pz).

#### **4.3.9. Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia zaawansowania zmian naczyniopochodnych ocenianych w skali Fazekasa**

U wszystkich chorych wykonano badanie MRI mózgowia z oceną zaawansowania zmian naczyniopochodnych przy pomocy skali Fazekasa. U 36,5 % pacjentów uwidocznił prawidłowy obraz mózgowia (skala Fazekasa = 0), u 34,6% stwierdzono zmiany o niskim nasileniu (skala Fazekasa = 1) mieszczące się w granicach normy dla osób starszych. Natomiast u 28,8 % chorych zaawansowanie zmian oceniono na 2 stopień skali Fazekasa (ryc. 5).



Rycina 5. Wykres przedstawiający stopień zaawansowania zmian naczyniopochodnych w skali Fazekasa

Szczegółową charakterystykę stopnia zaawansowania zmian naczyniopochodnych przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Stopień zaawansowania zmian naczyniopochodnych oceniany w skali Fazekasa w grupie chorych z PD

	<b>Grupa z PD n = 52</b>			
	<b>Średnia/SD</b>	<b>Mediana [min-max]</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>
<b>Skala Fazekasa [pkt.]</b>	0,9 / 0,8	1 [0-2]	0	2

*n*, number – liczebność grupy; *SD*, *Standard Deviation* – odchylenie standardowe; *min*, *minimum* – wartość minimalna; *max*, *maximum* – wartość maksymalna; *Q1*, *Lower Quartile* – dolny kwartył; *Q3*, *Upper Quartile* – górny kwartył

Wynik sumaryczny skali ACE-III jak i jej poszczególnych składowych istotnie negatywnie korelują z zaawansowaniem zmian naczyniopochodnych w skali Fazekasa (tab. 22).

Tabela 22. Wynik w skali ACE III a stopień zaawansowania zmian naczyniopochodnych w MRI mózgowia ocenianych w skali Fazekasa

<b>Skala Fazekasa [pkt.]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	52	-0,48	<b>0,00036</b>
<b>Uwaga</b>	52	-0,28	<b>0,0481</b>
<b>Pamięć</b>	52	-0,43	<b>0,00150</b>
<b>Fluencja</b>	52	-0,38	<b>0,00517</b>
<b>Język</b>	52	-0,33	<b>0,0165</b>
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	52	-0,31	<b>0,0271</b>

ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności

#### 4.3.10. Zależność wyniku w skali ACE III od szerokości komory trzeciej

Ocenę szerokości komory III przeprowadzono u 44 chorych z PD. U pozostałych pacjentów z uwagi na nieprzeziernie okna kostne nie była możliwa ocena mózgowia. Mediana szerokości komory trzeciej wynosiła 6 (6÷8) (tab. 23). Jedynie u 18 % chorych stwierdzono poszerzenie komory trzeciej.

Tabela 23. Szerokość komory III w grupie z PD

	<b>Grupa z PD</b>			
	<b>n = 44</b>			
	<b>Średnia/SD</b>	<b>Mediana [min-max]</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>
<b>Szerokość komory III [w mm]</b>	7,1/ 2,6	6 [4-16]	6	8

n, number – liczebność grupy; SD, Standard Deviation – odchylenie standardowe; min, minimum – wartość minimalna; max, maximum – wartość maksymalna; Q1, Lower Quartile – dolny kwartył; Q3, Upper Quartile – górny kwartył



Nie uzyskano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wynikami w skali ACE III a szerokością komory III (tab. 24).

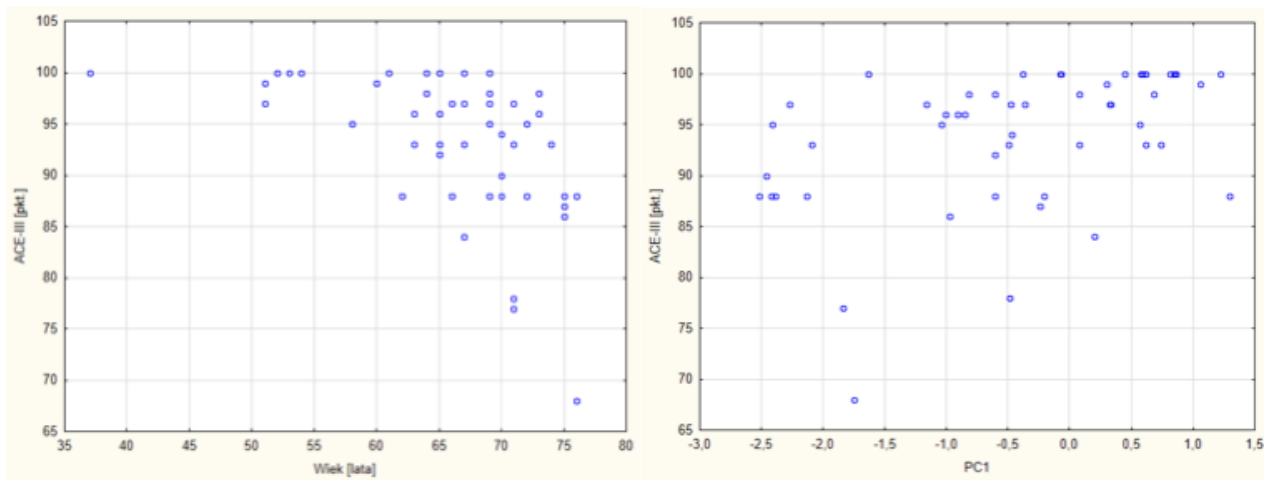
Tabela 24. Zależność wyniku w skali ACE III od szerokości komory trzeciej

<b>Szerokość komory trzeciej [mm]</b>			
	<b>n</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>ACE-III [pkt.]</b>	44	-0,05	0,759
<b>Uwaga</b>	44	-0,19	0,210
<b>Pamięć</b>	44	0,03	0,828
<b>Fluencja</b>	44	-0,03	0,839
<b>Język</b>	44	-0,14	0,352
<b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne</b>	44	-0,02	0,903

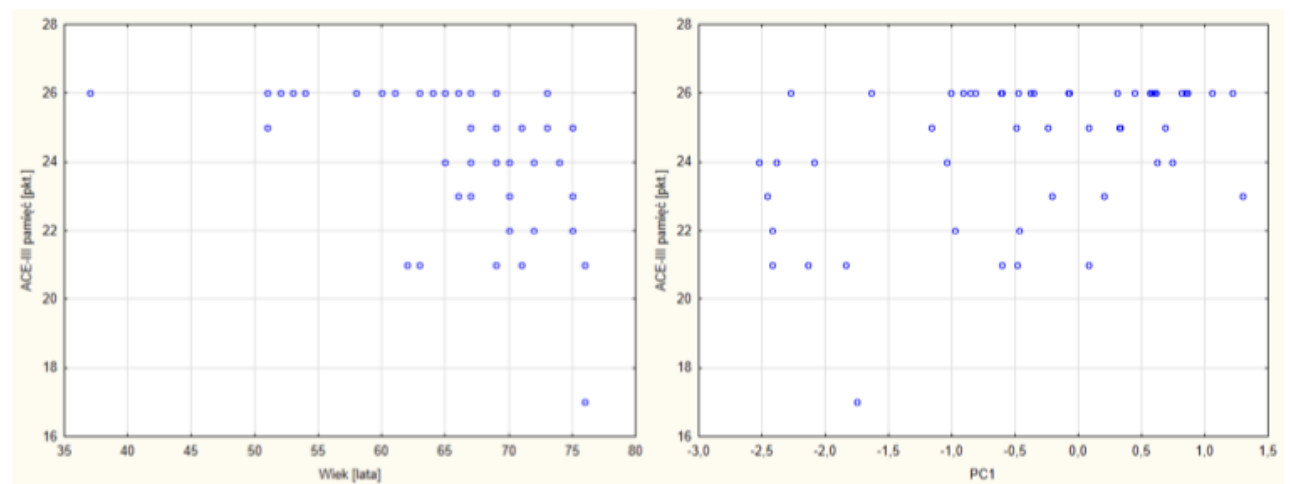
*ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; n, number – liczebność grupy z PD; R – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności*

#### 4.4. Analiza wieloczynnikowa

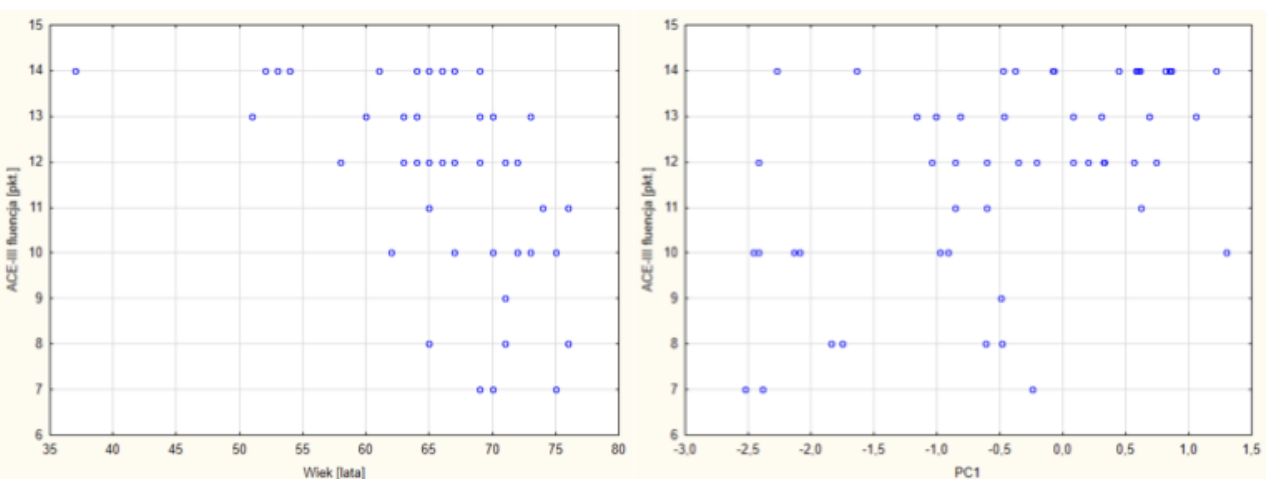
Analizę wieloczynnikową zmiennych – summarycznego wyniku testu ACE-III i jego podskal (uwagi, pamięci, fluencji, języka i funkcji wzrokowo-przestrzennych) w odniesieniu do parametrów o istotności  $p < 0,1$  - wieku, stopnia zaawansowania choroby w skali HY, czasu nauki, wyniku HAMD i PDSS-2 oraz stopnia zaawansowania zmian naczyniopochodnych w skali Fazekasa oraz PC1 (tab. 4) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu regresji krokowej z postępującą i wsteczną selekcją predyktorów. Modele utworzone dla globalnego wyniku w skali ACE-III oraz w domenie uwagi, języka i funkcji wzrokowo-przestrzennych okazały się statystycznie nieistotne. W przypadku pozostałych zmiennych wykazano 2 istotne predyktory, odpowiednio dla summarycznego wyniku testu ACE-III (ryc. 6): wiek ( $\beta = - 0,442357$ ) oraz PC1 ( $\beta = - 0,265675$ ); w teście SS: wielokrotność  $R = 0,33$ ,  $R^2 = 0,35$ , skorygowany  $R^2 = 0,32$ ; dla składowej dotyczącej pamięci (ryc. 7): wiek ( $\beta = - 0,383145$ ) oraz PC1 ( $\beta = - 0,273520$ ); w teście SS: wielokrotność  $R = 0,54$ ,  $R^2 = 0,30$ , skorygowany  $R^2 = 0,27$ ; dla składowej dotyczącej fluencji (ryc. 8): wiek ( $\beta = - 0,437556$ ) oraz PC1 ( $\beta = - 0,341031$ ); w teście SS: wielokrotność  $R = 0,64$ ,  $R^2 = 0,41$ , skorygowany  $R^2 = 0,39$ . Wszystkie 3 modele były znamienne statystycznie.



Rycina 6. Wynik sumaryczny ACE-III a predyktory: wiek i PC1



Rycina 7. Wynik ACE-III w domenie pamięci a predyktory: wiek i PC1



Rycina 8. Wynik ACE-III w domenie fluencji a predyktory: wiek i PC1

## **5. Omówienie wyników**

W opisie swoich chorych James Parkinson zwrócił uwagę przede wszystkim na drżenie spoczynkowe, spowolnienie ruchowe, sztywność mięśniową oraz zaburzenia odruchów postawnych. Z czasem zaczęto dostrzegać u chorych również zaburzenia pozaruchowe, które u niektórych z nich mogą być bardziej uciążliwe niż dysfunkcja motoryczna. W przebiegu PD pojawia się spowolnienie myślenia (bradyfrenia), pogorszenie funkcji wzrokowo-przestrzennych, deficyty uwagi i dysfunkcje wykonawcze, które mogą być czasami wykryte przy pomocy odpowiednich testów już u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą. W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w zrozumieniu symptomatologii deterioracji kognitywnej w chorobie Parkinsona. Różny czas rozwoju objawów u chorych z PD oraz utrata samodzielności w związku z otępieniem skłaniają badaczy do poszukiwania markerów rozwoju zarówno PD-MCI jak i PDD.

W badaniach założyłam, że istnieje wieloczynnikowy, czynnościowy i strukturalny związek deterioracji kognitywnej w PD z pierwotną patologią będącą podłożem tego schorzenia. Porównałam wyniki skali oceny funkcji poznawczych (ACE-III) u chorych z PD z innymi cechami klinicznymi, elektrofizjologicznymi i radiologicznymi.

### **Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem oceny funkcji poznawczych za pomocą skali ACE-III**

Przeanalizowałam 52-osobową grupę pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona. Diagnoza została ustalona na podstawie obowiązujących kryteriów [17,22]. Mediana czasu trwania choroby wynosiła 10 lat, jednak do grupy badanej zakwalifikowano również pacjentów z 3-, 4- i 5-letnim wywiadem, u których rozpoznanie potwierdzono prospektywnie. Do grupy badanej włączono chorych na różnym etapie zaawansowania choroby (1-4 stopień w skali Hoehn-Yahra, 21-148 pkt. w skali MDS-UPDRS), wyłączając chorych w stadium 5 w skali HY z ograniczeniami ruchowymi uniemożliwiającymi wykonywanie zaplanowanych badań. Chorzy stosowali leczenie doustne, a w pojedynczych przypadkach transdermalne. Dla większego ujednoczenia grupy wykluczono osoby stosujące terapię dojelitową lewodopą/karbidopą w żelu, podskórną - apomorfiną oraz tych, którzy byli poddani zabiegowi operacyjnemu DBS z implantacją elektrod wewnątrzczaszkowych. Dodatkowo, na podstawie

danych z wywiadu dotyczących dawek różnych stosowanych leków wpływających na układ dopaminergiczny, w grupie badanej obliczono ekwiwalent dobowej dawki lewodopy. U chorych dokonano przesiewowej oceny w kierunku zaburzeń nastroju przy pomocy powszechnie stosowanych narzędzi: 21-punktowej skali depresji Becka [117] i 17-punktowej skali depresji Hamiltona [119]. Z powodu nakładania się objawów depresji na objawy samej choroby Parkinsona (np. spowolnienie myślenia, zaburzenia seksualne, zmiany apetytu) oraz występowanie u niektórych chorych fluktuacji pozaruchowych (np. obniżonego nastroju lub lęku tylko w stanie „off”) mogą mieć oni wyższe wyniki w BDI i HAMD bez klinicznie istotnej depresji. Ponadto jedynie w kilku publikacjach określono punkty odcięcia dla ciężkiej depresji w BDI [120,121] i HAMD [122,123], jednak nie są one spójne [124]. W związku z powyższym w pracy wzięto pod uwagę opinie psychiatry, który u żadnego z chorych nie stwierdził ciężkiej depresji ani nasilonych zaburzeń psychotycznych i lękowych. U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę pod kątem zaburzeń snu z uwzględnieniem ich specyfiki w chorobie Parkinsona. Do analizy wybrałam starszą, bardziej rozpowszechnioną skalę PDSS [115] i jej nowszą, zmodyfikowaną wersję PDSS-2 [116]. Oba kwestionariusze są rekomendowane przez ekspertów w dziedzinie zaburzeń ruchowych. Jedynie dwóch chorych nie prezentowało jakichkolwiek deficytów w zakresie snu (150 pkt. w skali PDSS i 0 pkt. w skali PDSS-2). W starszej wersji pacjenci otrzymali od 93 do 150 pkt., mediana wynosiła 128 pkt. i żaden z nich nie uzyskał wyniku  $\leq 82$  pkt. świadczącego o znacznie obniżonej jakości snu. Z kolei w skali PDSS-2 z medianą 10 punktów i zakresem od 0 do 21 punktów, u 5 osób z wynikiem  $\geq 18$  pkt stwierdzono łagodne zaburzenia snu. U żadnego chorego nie stwierdzono ciężkich zaburzeń snu, które wpłynęłyby w znacznym stopniu na ocenę jego zdolności kognitywnych. Grupę kontrolną dobraną pod względem wieku, płci i czasu nauki stanowiło 55 osób. Podczas oceny funkcjonowania poznawczego chorzy pozostawali w stanie optymalnej sprawności „on”, a w badaniu przedmiotowym u nikogo nie stwierdzono cech świadczących o uszkodzeniu OUN poza typowymi dla PD.

Publikacje dotyczące zaburzeń poznawczych w PD oparte są na zastosowaniu różnych testów psychologicznych, co utrudnia porównanie wyników badań pomiędzy poszczególnymi grupami. Wiele z tych testów nie ma polskiego tłumaczenia ani walidacji, a część z nich nie jest dostosowana do oceny pacjentów z chorobą Parkinsona. Wyniki testów rzadko są korelowane z obrazem klinicznym, elektrofizjologicznym czy radiologicznym.

Do przeprowadzenia oceny funkcji poznawczych wybrałam skalę ACE-III, która jest

użyteczna nie tylko w diagnostyce różnicowej zespołów otępiennych, ale także w wykrywaniu deterioracji kognitywnej już we wczesnym etapie choroby, jak i w monitorowaniu jej postępu [125]. Test ACE-III może być używany przez lekarzy jako narzędzie przesiewowej oceny funkcjonowania poznawczego, jak również jako wprowadzenie do kompleksowej oceny psychologicznej [114]. Kolejnym jego atutem jest dostępność polskiej wersji językowej wzbogaconej o szczegółową instrukcję dotyczącą samego przeprowadzenia badania jak i jego oceny [126]. Od 2001 roku popularność powszechnie stosowanej skali ACE-III wzrasta nie tylko z powodu jej wysokiej czułości w wykrywaniu deterioracji kognitywnej, ale również komercjalizacji stosowania MMSE [127]. W porównaniu do testu MoCA (ang. *Montreal Cognitive Assessment*) i MMSE, skala ta w większym stopniu pozwala wstępnie ocenić profil funkcjonowania poznawczego badanych osób [114]. Wybór tej skali motywują również wysoką trafnością ocen, potwierdzoną istotnymi korelacjami wyników jej poszczególnych składowych (uwagi, fluencji słownej, pamięci, języka i funkcji wzrokowo-przestrzennych) z rezultatami testów neuropsychologicznych oceniających w sposób wybiórczy te domeny poznawcze [128,129].

W początkowym stadium choroby Parkinsona obserwuje się wybiórcze pogorszenie wyników dotyczących fluencji słownej [114]. Z kolei o rozwoju otępienia w PD mogą świadczyć dodatkowo odchylenia w podskalach oceniających uwagę, funkcje wzrokowo-przestrzenne, pamięć oraz funkcje językowe (w najmniejszym stopniu) [114,130]. W porównaniu do grupy kontrolnej osoby badane z rozpoznaniem PD osiągały średnio niższe wyniki w globalnej ocenie testem ACE-III jak i w zakresie poszczególnych domen poznawczych, szczególnie w zakresie fluencji słownej, przy najlepszych wynikach w zakresie funkcji językowych. Obserwowany profil zaburzeń w PD jest zgodny ze wspomnianymi powyżej doniesieniami [114,130].

### **Charakterystyka elektrofizjologiczna grupy badanej i kontrolnej z wykorzystaniem potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym**

ERPs powstają w wyniku uśrednienia aktywności bioelektrycznej mózgowia pojawiającej się w odpowiedzi na wybrane zdarzenia, np. bodźce słuchowe. Uważa się, że endogenne potencjały wywołane odzwierciedlają zsumowane potencjały postsynaptyczne grup komórek piramidowych kory mózgu [131]. Podczas wykonywania zadania pojawia się

krzywa składająca się z wychyleń pozytywnych i negatywnych. Powstałe w ten sposób załamki ERPs różnią się między sobą kształtem, amplitudą i latencją. Elektryczne odpowiedzi uzyskane z odrębnych części mózgowia cechują się doskonałą rozdzielczością czasową i umożliwiają monitorowanie etapów przetwarzania informacji w mózgu [132]. W ogólnym ujęciu, latencje są związane z czasem potrzebnym do wykonania zadania, od oceny bodźca i jego selekcji po przygotowanie odpowiedniej reakcji. Natomiast amplitudy świadczą o trudności zadania, o liczbie neuronów zaangażowanych w jego wykonanie [132]. Oba parametry opisujące poszczególne komponenty ERPs rejestrowane z powierzchni skóry głowy okolicy czołowej, centralnej i potylicznej odzwierciedlają zarówno wczesne procesy percepcyjnej sensorycznej, jak i wyższe czynności korowe [133]. Dostarczają cennych informacji na temat funkcjonowania poznawczego w różnych schorzeniach. Pomimo znaczących postępów w neuroobrazowaniu funkcjonalnym badanie ERPs nadal stanowi ważne narzędzie do oceny czynności bioelektrycznej mózgowia w kontekście zaburzeń poznawczych. Wykryte z pomocą tej metody nieprawidłowości mogą służyć jako czynnościowe biomarkery poprzedzające deteriorację kognitywną [133].

W piśmiennictwie doniesienia na temat zastosowania ERPs dotyczą głównie choroby Alzheimera [134,135] i innych schorzeń neurozwyrodnieniowych [136], stwardnienia rozsianego [137], padaczki [138] czy zaburzeń psychiatrycznych [139,140].

W tej ostatniej grupie tylko nieliczne prace uwzględniały analizę załamka N200. Latencja N200 była skrócona w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (ang. *obsessive compulsive disorder*, OCD) [141], natomiast wydłużona w zespole zależności alkoholowej (ZZA) [142]. Donell i wsp. zwrócili uwagę na obniżenie amplitudy N200 w schizofrenii [143]. Zdecydowanie więcej doniesień dotyczy parametrów załamka P300. W piśmiennictwie opisano skrócenie jego latencji w OCD i jej wydłużenie w schizofrenii czy chorobie afektywno-dwubiegunowej (ChAD) [139]. Amplituda P300 była zwiększona w zespole lęku uogólnionego [144], ofidio- i arachnofobii [145]), natomiast obniżona w ZZA [142], schizofrenii, ChAD [143] i depresji [146].

Większość prac jest poświęcona analizom przydatności ERPs u osób z MCI (ang. *mild cognitive impairment*) i chorobą Alzheimera. W badaniach analizujących latencję fali N200 zwrócono uwagę na przydatność tego parametru w wyodrębnianiu grup o różnych możliwościach poznawczych [147–151]. Wykazano różne wartości latencji N200 w różnych grupach - u osób starszych, u pacjentów ze stabilnymi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi

oraz tych z możliwą progresją do AD [147,148]. Ponadto podkreślono znaczenie tej składowej w wykrywaniu wybiórczego deficytu uwagi [152]. Pomimo, że P300 jest najszerzej przebadaną składową ERP to duża zmienność międzyosobnicza tego parametru prowadzi do uzyskiwania niespójnych wyników wartości amplitud w MCI i AD [153]. W przeciwieństwie do amplitudy P300, zmienność latencji jest minimalna i niespecyficzna, szczególnie w przypadku prostych zadań stosowanych w schemacie „*oddball paradigm*” [154]. W piśmiennictwie, wielu autorów opisywało wydłużenie latencji P300 u osób z MCI i AD w porównaniu do odpowiednio dobranych grup kontrolnych [147–151,153,155]. Zaproponowano narastanie tego zjawiska wraz z progresją deterioracji kognitywnej [147,153,156], głównie w zakresie uwagi, pamięci i funkcji językowych [152].

Można odnaleźć także badania dotyczące idiopatycznej choroby Parkinsona, chociaż załamek N200 jest zdecydowanie rzadziej analizowany niż P300. W mojej pracy stwierdziłam istotne wydłużenie latencji fali N200 we wszystkich odprowadzeniach (Fz, Cz, Pz) u osób z rozpoznaniem choroby Parkinsona. Wyniki te są zgodne z doniesieniami wielu autorów [150,157–165]. W przeciwieństwie do powyższego, Lagopoulos i wsp. stwierdzili skrócenie latencji N200, jednak przy jednoczesnym wydłużeniu fali P300 [166]. Być może ma to związek z kompensacyjną odpowiedzią na skutek większej mobilizacji do wykonania zadania u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych. Ponadto zwrócono uwagę na skrócenie latencji N200 u osób leworęcznych [167]. Zjawisko tłumaczono asymetrią szybkości przewodzenia czuciowego w zależności od ręczności z powodu uwarunkowań genetycznych i szybszej reakcji na bodziec słuchowy [167,168]. W mojej pracy uzyskałam wydłużenie latencji N200, a zdecydowana większość chorych stanowiły osoby praworęczne. Natomiast Prasher i wsp. nie wykazali istotnych różnic między wartościami latencji u osób z PD i w grupie kontrolnej [169]. W badaniach własnych zwróciłam także uwagę na nieznacznie niższe wartości mediany amplitud N200 w grupie chorych w stosunku do próby kontrolnej, jednak bez istotności statystycznej. W kilku doniesieniach obniżenie amplitudy było znamienne [162,164,166,170,171]. Natomiast Beste i wsp. stosując inne protokoły badania uzyskali większe amplitudy załamek N200 w okolicy czołowej [165]. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że wyniki opisujące falę N200 są niejednoznaczne. Porównanie wyników tych prac jest trudne z powodu dużej heterogenności grup, zbyt małej ich liczebności oraz różnych technik badania. Ponadto w ostatnich latach zwrócono uwagę na fakt, że fala N200 złożona jest z kilku podskładowych, które można uzyskać przy pomocy



odpowiednich schematów badania [172].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa obejmującego 74 prace opisujące chorych z PD, u 39 (53%) z nich wykazano istotne wydłużenie latencji P300 w stosunku do grupy kontrolnej. Natomiast skrócenie latencji opisano jedynie w 1 badaniu [172]. W mojej pracy, podobnie jak większość autorów, zaobserwowałam wydłużenie latencji fali P300. Należy jednak zwrócić uwagę na kluczowe ograniczenia przedstawione w poprzednim akapicie. Przeanalizowane próby liczyły średnio 22 chorych z PD i 20 osób zdrowych, we własnym badaniu odpowiednio 52 i 55. W niektórych pracach pominięto grupę kontrolną [162,173]. W kilku doniesieniach zabrakło istotnych danych na temat zaawansowania choroby [162,174–185], jej czasu trwania [162,179–182,186–189] oraz stanu „on” lub „off” w czasie przeprowadzania badania [162,190–192]. Wydłużanie się latencji P300 z wiekiem oraz z progresją choroby znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie [182,193]. Pozytywną korelację między latencją załamka N200 i P300 a wiekiem wykazałam analizując własne wyniki badań. Dodatkowo przeprowadziłam dokładną ocenę przedmiotową i podmiotową, a każde badanie ERPs było wykonywane w stanie optymalnej sprawności - „on”. Nie można pominąć również wpływu rodzaju bodźca (wzrokowy lub słuchowy) oraz sposobu reakcji (naciśnięcie przycisku lub liczenie „w myślach”) na wyniki i ich interpretację. Kutukcu i wsp. zasugerowali, że do wydłużenia latencji P300 u pacjentów z chorobą Parkinsona bez otępienia dochodzi jedynie w sytuacji odpowiedzi motorycznej na zadziaływanie bodźca [194]. W mojej pracy wybrałam liczenie „w myślach” celem wykluczenia wpływu nagłej niesprawności ruchowej lub dyskinez na wykonywanie zadania podczas badania ERPs.

Nie można również pominąć kwestii kwalifikacji chorych do grupy badanej. W 2007 r. opublikowano kryteria diagnostyczne dla PDD [195], a w 2012 dla PD-MCI [196]. W związku z tym, prace opublikowane wcześniej mogą obejmować odmienne grupy chorych. W większości prac pojawiało się określenie „bez otępienia” (ang. *non-demented*), które obejmowało pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych na różnym etapie zaawansowania, z wykluczeniem ciężkiego otępienia. W swojej pracy również przeanalizowałam podobną grupę chorych dla możliwości porównania wyników z poprzednimi badaniami. Prawdopodobnie najbardziej wiarygodna ocena opierałaby się na przeanalizowaniu trzech grup (PD bez zaburzeń funkcji poznawczych, PD-MCI i PDD) w odniesieniu do grupy kontrolnej. Ponadto w przypadku testu ACE-III, pomimo jego szerokiej dostępności i opracowanej wersji w języku polskim, wciąż nie przeprowadzono walidacji i nie ustalono punktów odcięcia. Warto

podkreślić, że w obrębie 3 wymienionych grup, możemy rozróżnić dodatkowe wzorce dysfunkcji poznawczych, które jeszcze bardziej komplikują ocenę.

W dotychczasowych opracowaniach wciąż niejasny pozostaje wpływ stosowanego w chorobie Parkinsona leczenia na wartość latencji fali P300. Z jednej strony, niektórzy autorzy zwracają uwagę na wydłużenie latencji u osób z rozpoznaniem *de novo* w porównaniu do pacjentów leczonych lewodopą, jak i zdrowych ochotników. Z przytoczonych danych wynika, że terapia lewodopą i stan „on” powoduje istotne skrócenie latencji P300 [185,188,197–199]. Z drugiej strony, inne badania wykazały wydłużenie P300 u chorych leczonych lewodopą [169] lub nie wykazały znaczących różnic w porównaniu z osobami zdrowymi [200,201]. Ponadto analizowano wpływ agonistów dopaminergicznych [159,202]. Stosowanie apomorfiny wiązało się z wydłużeniem latencji i zwiększeniem amplitudy fali P300 [202], natomiast bromokryptyna nie zmieniała istotnie tych parametrów [159]. Z kolei terapia amantadyną powodowała skrócenie latencji fali P300 [203]. W publikacjach dotyczących głębokiej stymulacji mózgu z implantacją elektrod do jąder niskowzgórzowych (ang. *subthalamic nucleus*, STN) nie wykazano istotnego wpływu na latencję i amplitudę załamka P300 [204,205]. Powyższe dane wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie, obejmujących większe liczbowo grupy chorych z grupą kontrolną uwzględniającą placebo. Jednak z uwagi na konieczność stosowania politerapii, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, zaprojektowanie takiego badania byłoby bardzo trudne.

W przeciwieństwie do latencji, amplituda składowej P300 zwykle nie różniła się istotnie, nawet w grupie PD z otępieniem, w stosunku do próby kontrolnej. Na podstawie analizy 54 badań 19 % z nich wskazywało na jej obniżenie, 5 % na zwiększenie wartości i aż 72% na podobne wartości jak w grupie kontrolnej [172]. W moim badaniu stwierdziłam jedynie nieznacznie niższe wartości mediany amplitud N200 w grupie chorych w stosunku do próby kontrolnej, jednak różnice nie były statystycznie istotne. Biorąc pod uwagę fakt, że w powszechnie stosowanym schemacie „*oddball paradigm*” rolą chorego jest liczenie łatwo identyfikowalnych bodźców celowych, wyraźnie różniących się od tła, to powyższe wyniki nie są zaskakujące. Jeśli amplituda jest pośrednio miarą trudności zadania to osoby z rozpoznaniem PD z łatwością je wykonują. W przyszłości należałoby się zastanowić nad opracowaniem nowych schematów badania ERPs, uwzględniających profil zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona.

Biorąc pod uwagę dotychczasowe rozważania, ponownie przeanalizowałam

piśmiennictwo pod kątem znalezienia prac, w których wykorzystano podobne do moich protokoły badań i zbadano zbliżone do siebie grupy chorych i kontrolne. Podobnie jak w mojej pracy, w kilku doniesieniach stwierdzono wydłużenie latencji P300 jednak przy niezmienionej względem grupy kontrolnej wartości amplitudy [157,174,182,199,206]. Istotne obniżenie amplitudy P300, na podstawie danych uzyskanych z analizy zbliżonych do własnych grup, wykazano w dwóch pracach [178,184]

Dotychczas opublikowano jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowania ERPs w atypowych zespołach parkinsonowskich. W 2000 roku Wang i wsp. opublikowali pracę, w której po raz pierwszy porównali wyniki badań elektrofizjologicznych w tej grupie schorzeń. Wykazano, że amplituda załamka P300 jest zdecydowanie większa u pacjentów z PD bez otępienia w porównaniu do grupy z postępującym porażeniem nadjądrowym (ang. *progressive supranuclear palsy*, PSP) [207,208]. W innych pracach zwrócono uwagę na wydłużenie latencji fali P300 u pacjentów z MSA [209–211], PSP [212,213] oraz DLB [214]. Biorąc pod uwagę jedynie pojedyncze doniesienia na temat ERPs w atypowych parkinsonizmach oraz niewielką liczebność badanych grup potrzebne są dalsze badania w celu weryfikacji powyższych obserwacji.

## **Analiza jednoczynnikowa**

### **Zależność wyniku w skali ACE III od wieku**

W pracy wykazałam, że wraz z wiekiem osoby z rozpoznaniem choroby Parkinsona uzyskiwały istotnie niższe wyniki w skali ACE-III i wszystkich jej składowych. Najsilniejsze negatywne korelacje stwierdzono dla oceny globalnej, fluencji słownej i pamięci.

Sir John Grimley Evans, znany gerontolog, wykładowca Uniwersytetu Oksfordzkiego, powiedział: „W rzeczywistości rozróżnienie między chorobą a procesem starzenia się jest próbą oddzielenia tego, co niezdefiniowane od niedefiniowalnego” [215]. Istnieje wiele teorii na temat procesu starzenia się i zmian funkcji poznawczych, które zachodzą wraz z wiekiem. Niestety żadna z nich nie oddaje w pełni złożoności tego zagadnienia. W wyniku procesu starzenia się pojawiają się coraz większe trudności w zakresie szybkiego przetwarzania informacji i nabywania nowych umiejętności [216]. Typowe jest również ignorowanie nieistotnych informacji lub myśli [217]. Wspomnienia zostają pozbawione kontekstu [218],

a wykonywanie codziennych zadań, takich jak wysyłanie listów lub przyjmowanie leków, utrudniają zaburzenia pamięci krótkotrwałej i uwagi. Jednak nie wszystkie funkcje kognitywne ulegają pogorszeniu wraz z wiekiem. Zasób słów i wiedza semantyczna pozostają zwykle nienaruszone lub nawet ulegają z czasem zwiększeniu [219].

W kilku doniesieniach, podobnie jak w mojej pracy, stwierdzono istotne negatywne korelacje testu ACE-III i jego składowych z wiekiem [220–224]. W badaniu Li i wsp. przeanalizowano 3 grupy pacjentów: zdrowych, z MCI i z łagodnym otępieniem wykazując słabą zależność ACE-III i wieku ( $n = 176$ ,  $r = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ) [222]. W innej pracy dotyczącej kohorty zdrowych ochotników, Wang i wsp. stwierdzili istotną negatywną korelację sumarycznego wyniku ACE-III oraz wyników w domenie pamięci i języka w odniesieniu do wieku [221]. W grupie zdrowych Pigliautile i wsp. również wykazali znamiennej negatywną zależność ACE III i jego składowych z wiekiem [223]. Podobnie jak w moim badaniu, najsilniejsze korelacje dotyczyły sumarycznego wyniku w skali ACE-III oraz rezultatów w zakresie pamięci, języka i fluencji, a słabsze funkcji wzrokowo-przestrzennych i uwagi. W doniesieniu Guiu i wsp. w grupie chorych z łagodnym otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera, DLB, otępienia czołowo-skroniowego (ang. *frontotemporal dementia*, FTD), parkinsonizmów atypowych, choroby Parkinsona, a także na podłożu toksycznym i naczyniopochodnym stwierdzono istotne negatywne zależności, jednak największą siłę korelacji oprócz sumarycznego wyniku ACE-III ( $r = -0,512$ ,  $p < 0,01$ ) wykazywały funkcje wzrokowo-przestrzenne ( $r = -0,482$ ,  $p < 0,01$ ), w dalszej kolejności fluencja ( $r = -0,461$ ,  $p < 0,01$ ), język ( $r = -0,451$ ,  $p < 0,01$ ), pamięć ( $r = -0,391$ ,  $p < 0,01$ ) i uwaga ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,01$ ) [220]. Tylko w doniesieniu Elamin i wsp. u pacjentów z otępieniem o wczesnym początku nie stwierdzono istotnej zależności ACE-III i wieku [225]. Zdecydowanie więcej prac dotyczy poprzednich wersji skali: ACE (ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination*) i ACE-R (ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised*). Zarówno dla testu ACE-III, jak i ACE-R, wykazano istotne negatywne zależności z wiekiem [226–230]. Ponadto dowiedziono, że wyniki obu wersji silnie ze sobą korelują [128,231].

W piśmiennictwie jedynie kilka doniesień dotyczy zastosowania skali ACE-III w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona. Istotną negatywną korelację z wiekiem stwierdzili: Kaszas dla testu ACE ( $n = 72$ ,  $r = -0,317$ ,  $p < 0,01$ ) [232] oraz Bakeberg [233] i Sobreira dla ACE-R ( $n = 79$ ,  $r = -0,26$ ,  $p = 0,01$ ) [234]. Pozostali autorzy przedstawili propozycję stworzenia punktów odjęcia w skali ACE-III w zależności od odpowiednio dobranych wiekiem grup [235–237].

## Zależność wyniku w skali ACE III od czasu nauki

Istnieje wiele czynników, które mogą potencjalnie wpływać na funkcjonowanie poznawcze. Jednym z nich, oprócz wieku, jest niewątpliwie edukacja. W pracy wykazałam, że pacjenci z PD uzyskiwali lepsze wyniki w globalnej ocenie z pomocą skali ACE-III oraz w zakresie pamięci, fluencji i języka wraz z dłuższym czasem nauki. Co ciekawe, czas nauki nie miał wpływu na uwagę i funkcje wzrokowo-przestrzenne u chorych z PD.

W piśmiennictwie, podobnie jak w mojej pracy, niektórzy autorzy stwierdzili istotne pozytywne korelacje wyniku skali ACE-III i jej składowych z czasem nauki wyrażonym w latach [220–224,231]. W badaniu Jubba i wsp. taką zależność o największej sile wykazano dla grupy bez otępienia ( $n = 26$ ,  $r = 0,697$ ,  $p < 0,001$ ), słabszą korelację dla całej próby ( $n = 59$ ,  $r = 0,331$ ,  $p < 0,05$ ), natomiast nie stwierdzono znamiennej zależności u pacjentów z otępieniem ( $n = 33$ ,  $r = 0,160$ ,  $p = 0,188$ ) [231]. We wspomnianej pracy Guiu i wsp. w grupie chorych z łagodnym otępieniem o różnej etiologii poza korelacją z wiekiem stwierdzono również znamienne pozytywne zależności sumarycznego wyniku ACE-III ( $r = 0,659$ ,  $p < 0,01$ ) oraz jego składowych dotyczących: fluencji ( $r = 0,568$ ,  $p < 0,01$ ), pamięci ( $r = 0,562$ ,  $p < 0,01$ ), języka ( $r = 0,552$ ,  $p < 0,01$ ), funkcji wzrokowo-przestrzennych ( $r = 0,531$ ,  $p < 0,01$ ) oraz uwagi ( $r = 0,428$ ,  $p < 0,01$ ) z czasem nauki [220]. Niektórzy autorzy sugerują, że wiek i czas nauki wspólnie wpływają na rezultat ACE-R i jego domen [220,221,223]. Istotne pozytywne korelacje skali ACE-R z czasem nauki wykazali również inni badacze [226–230,238]. Z kolei Cesar i wsp. zwrócili uwagę na wysoką dokładność testu ACE-R w diagnostyce przesiewowej w otępieniu i umiarkowaną w rozróżnianiu zdrowych osób starszych od tych z zaburzeniami funkcji poznawczych bez otępienia (ang. *cognitive impairment no dementia*) [239]. Garcia-Caballero i wsp., podobnie jak w poprzedniej pracy, podkreślili konieczność ustalenia punktów odcięcia dla osób z bardzo krótkim czasem nauki, w tym analfabetów [240]. W doniesieniach dotyczących choroby Parkinsona również zwrócono uwagę na wpływ czasu nauki na funkcje poznawcze [236,241]. W jednej z prac wykazano istotną korelację dla wyniku testu ACE-R ( $cc = - 0,49$ ,  $p = 0,0001$ ) oraz dla testu MoCA ( $cc = - 0,29$ ,  $p = 0,007$ ) [234]. Znamiennej negatywnej zależność ze skalą ACE-R znalazłam również w pracy Rocha i wsp. ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,041$ ) [242]. W badaniu Komadiny i wsp. stwierdzono, że ACE-R jest lepszym narzędziem niż MMSE w wykrywaniu PD-MCI w grupie z krótszym czasem nauki ( $<12$  lat), natomiast gorszym w kohorcie z dłuższym czasem nauki ( $>12$  lat) [243]. W przeciwieństwie

do Komadiny, McColgan i wsp. wykazali większą dokładność wykonywania testu w lepiej wyedukowanej grupie [244]. Nie znalazłam pracy analizującej korelacje wyników testu ACE-III i jego wszystkich domen w stosunku do czasu nauki w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona. Na podstawie stwierdzonych w mojej pracy zależności wyniku testu ACE-III i jego składowych z wiekiem jak i czasem nauki w PD należałoby przeprowadzić obserwacje na większych grupach chorych, które pozwoliłyby ustalić bardziej adekwatne punkty odcięcia zwiększając dokładność tego testu i interpretację jego wyników.

### **Zależność wyniku w skali ACE III od czasu trwania choroby Parkinsona**

W mojej pracy stwierdziłam słabe, ale istotne statystycznie, negatywne korelacje między globalnym wynikiem ACE-III oraz podskalami opisującymi fluencję słowną i język a czasem trwania choroby. Z kolei Bakeberg i wsp. stwierdzili istotne korelacje wyniku testu ACE-R i wszystkich jego domen ( $\beta$ -Coefficient – 0,389, SE 0,096,  $p < 0,001$ ) w grupie pacjentów z PD [233]. W publikacji Sobreiry i wsp. przeanalizowano różne czynniki mające wpływ na ACE-R, jednak nie zwrócono uwagi na zależność z czasem trwania choroby [234]. W innej pracy nie wykazano istotności statystycznej takiej korelacji dla skali ACE ( $r = 0,216$ ,  $p > 0,05$ ) [232]. W piśmiennictwie dotyczącym choroby Parkinsona nie znalazłam więcej publikacji odnoszących się do zależności wyniku skali ACE-III i jej poprzednich wersji od czasu choroby, natomiast wielu autorów zwraca uwagę, że wraz z czasem trwania choroby zwiększa się ryzyko pojawienia się zaburzeń funkcji poznawczych w PD [49,54,236,241,245,246]. Rozbieżność wyników jest związana zapewne z różnym czasem pojawienia się pierwszych objawów choroby Parkinsona i różnym wiekiem pacjentów w analizowanych grupach.

Co ciekawe, w badaniach przeprowadzonych w innych grupach chorych m.in. z AD i FTD nie wykazano istotnych korelacji wyniku ACE-III z czasem ich trwania [128,225].

## **Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra i MDS-UPDRS**

Na podstawie analizy statystycznej stwierdziłam, że wraz z narastaniem stopnia zaawansowania choroby ocenianego w zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra oraz skali MDS-UPDRS dochodzi do pogorszenia globalnego wyniku testu ACE-III oraz w zakresie fluencji słownej. Dodatkowo wraz z większą liczbą punktów w skali MDS-UPDRS deterioracji ulegają również funkcje językowe.

W ciągu ostatnich lat zwiększyło się zainteresowanie zagadnieniem otępienia w PD i jego związku z PIGD [50,246]. Progresja w zakresie tych objawów ruchowych wiąże się z wyższym stopniem zaawansowania choroby w skali HY i większą liczbą punktów w skali MDS-UPDRS (szczególnie w jej trzeciej części). Koncepcja ta mogłaby tłumaczyć wyniki uzyskane w mojej pracy. Ponadto wraz z większym zaawansowaniem choroby pojawiają się zaburzenia funkcji wykonawczych, w tym fluencji słownej, które stwierdza się u ponad połowy pacjentów.

Rocha i wsp. stwierdzili, że całkowity wynik ACE-R był istotnie ujemnie skorelowany ze skalą HY ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,011$ ), co potwierdziła analiza regresji liniowej, w której stopień zaawansowania wyższy o 1 wiązał się ze spadkiem o 8,74 pkt. w teście ACE-III (coefficient =  $-8,744$ ; SE = 1,94; 95% CI:  $-12,6$  do  $-4,85$ ; F-test = 20,16 z 68 df;  $p < 0,0001$ ). W wyniku dalszej analizy wykazano także znamiennej ujemną zależność z wynikiem w skali UPDRS ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,037$ ) [242]. W kilku pracach porównywano grupy chorych z PD bez zaburzeń funkcji poznawczych i z PD-MCI, wskazując na większe zaawansowanie choroby w skali HY i MDS-UPDRS w drugiej z nich [234,236,247,248]. Komadina i wsp. nie obserwowali takiej zależności [243]. W przeciwieństwie do własnych analiz, Kaszas i wsp. nie wykazali istotnej negatywnej korelacji wyniku testu ACE ze stopniem zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra oraz w III. części skali UPDRS [232].

## **Zależność wyniku w skali ACE III od całkowitej ekwiwalentnej dobowej dawki lewodopy**

W mojej pracy nie stwierdziłam znamiennej korelacji testu ACE III z ekwiwalentem dawki lewodopy. Podobnie Bakeberg i wsp. stosując model regresji liniowej również nie wykazali takiej zależności zarówno dla całkowitego wyniku skali ACE-III ( $\beta$ -Coefficient = 2,4E-4, SE= 0,001, t-value = 0,155, p = 0,877), jak i jej wszystkich składowych [233]. W innych pracach, w których zastosowano test ACE-III, nie badano takiej korelacji. Porównywano w nich chorych bez zaburzeń funkcji poznawczych i z PD-MCI w kontekście LEDD, nie wykazując istotnych różnic między grupami [232,236,243,249]. Nawiązując do powyższych wyników, być może w mojej grupie badanej w każdym stopniu zaawansowania PD leczenie było optymalne a wynik ACE-III nie zależał od dawki. Pomimo wykazania braku istotności statystycznej, LEDD powinna być brana pod uwagę przy interpretacji wyników, ponieważ udowodniono, że leczenie dopaminergiczne wpływa na funkcje poznawcze [250,251]. Kluczowym aspektem podczas badania psychologicznego jest zapewnienie stanu „on” u chorego, co jest ściśle związane z odpowiednią dawką leku, zazwyczaj większą wraz z czasem trwania choroby. W przyszłości należałoby przeprowadzić badania na większej grupie chorych, aby potwierdzić bądź wykluczyć powyższą korelację. Aktualnie, z uwagi na nieliczne doniesienia, wpływ LEDD na ACE-III jest niejednoznaczny.

## **Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianych w skalach BDI i HAMD**

Depresja, w zależności od przyjętych kryteriów, pojawia się u 2,7% do nawet 90 % chorych [32]. Badacze wciąż nie potrafią odpowiedzieć na pytanie czy wynika z samej choroby, jest reakcją na niepełnosprawność w PD, jest izolowanym zaburzeniem, a może kombinacją trzech wymienionych [32,252]. Udowodniono, że kilka objawów depresji pokrywa się z innymi pozaruchowymi symptomami choroby Parkinsona [253]. Dla przykładu problemy somatyczne i neurowegetatywne, takie jak zmęczenie, agitacja, zaburzenia koncentracji i bezsenność są stwierdzane zarówno w depresji, jak i w PD [252]. Nakładanie się objawów oraz obecność tzw. pozaruchowych stanów „off” powoduje trudności w rozróżnianiu tych schorzeń. Inne objawy neuropsychiatryczne, takie jak pogorszenie funkcji kognitywnych, również komplikują ocenę



zaburzeń nastroju [252]. Z drugiej strony rozpoznanie zaburzeń poznawczych wymaga stwierdzenia, czy gorszych wyników testowych nie da się wyjaśnić obecnością depresji [69]. Większość skal oceny depresji nie jest dedykowana pacjentom z PD. W mojej pracy wybrałam dwa często stosowane narzędzia diagnostyczne, nie tylko w badaniach dotyczących choroby Parkinsona, samoopisową skalę depresji Becka oraz 17-elementową obserwacyjną skalę depresji Hamiltona [118,124,252]. Nie wybrałam nowszej wersji skali BDI (BDI-II) z uwagi na jej mniejsze rozpowszechnienie.

Stwierdzono, że na podstawie testu ACE można odróżnić deteriorację kognitywną spowodowaną depresją od tej, która jest wynikiem otępienia [254]. Dudas i wsp. przeanalizowali grupy chorych: z AD, z FTD, z „czystymi zaburzeniami afektywnymi” (dużymi zaburzeniami depresyjnymi (ang. *major depressive disorder*, MDD) i z objawami afektywnymi niespełniającymi kryteriów większego zaburzenia depresyjnego), z zaburzeniami mieszanymi (afektywnymi z otępieniem organicznym) oraz zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [254]. Zaobserwowano, że wyniki uzyskane w skali ACE były niższe we wszystkich grupach w porównaniu z kontrolą. Ponadto rezultaty w grupach z AD i z FTD były gorsze w porównaniu do którejkolwiek z grup „czystego zaburzenia afektywnego”. Oprócz ustalenia progu odcięcia, stwierdzono charakterystyczny profil dla zaburzeń afektywnych w teście ACE obejmujący słabsze wyniki w zadaniach dotyczących pamięci i fluencji fonemicznej z zachowaną prawidłową fluencją semantyczną [254]. Podobnie Herrera-Perez i wsp. stwierdzili, że wersja skali ACE stosowana w Peru różnicuje pacjentów z zaburzeniami poznawczymi spowodowanymi pierwotnymi schorzeniami neurodegeneracyjnymi od tych wtórnych do depresji (AUC ROC = 0,997) [255]. Inne wyniki opublikowali Roca i wsp. wykorzystując hiszpańską wersję testu ACE-III. Chorzy z AD i FTD uzyskali gorsze rezultaty w tej skali niż ci z MDD, jednak wyniki tej ostatniej grupy nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej [256]. W przeciwieństwie do poprzednich prac, podczas walidacji skali ACE-III w populacji duńskiej stwierdzono wyraźne nakładanie się uzyskanych wyników u pacjentów z otępieniem i z depresją, co wskazuje na konieczność ostrożnej ich interpretacji w przypadku różnicowania schorzeń między sobą [257].

W mojej pracy przyjrzałam się temu narzędziu diagnostycznemu z nieco innej perspektywy i wykazałam, że wraz z obniżaniem się liczby punktów w teście ACE-III (wartości całkowitej, wartości w domenach: uwagi, pamięci, fluencji i zdolności wzrokowo-przestrzennych) rośnie liczba punktów w skali depresji Becka i skali depresji Hamiltona. Wyniki w domenie języka ujemnie korelowały na poziomie tendencji statystycznej

z rezultatami w skali depresji Becka oraz w sposób istotny w przypadku skali depresji Hamiltona. Niestety w piśmiennictwie nie znalazłam publikacji, w których odniesiono się do tej zależności w grupie chorych z PD. Większość prac porównuje częstość występowania depresji w różnych kohortach. Aarsland i wsp. stwierdzili, że depresja częściej występuje w grupie z PD-MCI w porównaniu do tej bez zaburzeń funkcji poznawczych [258]. Natomiast Federico i wsp. nie wykazali istotnych różnic w tym zakresie [248]. W badaniu Luczy i wsp. z wykorzystaniem skali Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) chorzy bez deterioracji kognitywnej, z łagodną i ciężką dysfunkcją poznawczą również nie różnili się pod względem częstości występowania i nasilenia depresji [241]. Podobnie w badaniu Robben i wsp. nie wykazano różnic między nasileniem zaburzeń nastroju w Geriatrycznej Skali Oceny Depresji (ang. *Geriatric Depression Scale*, GDS) pomiędzy grupą bez zaburzeń funkcji kognitywnych i z PDD [259]. W innym badaniu dotyczącym pacjentów zamieszkujących obszary na dużych wysokościach wykorzystując 24-elementową wersję skali Hamiltona utworzono 3 grupy: z łagodną (8-16 pkt.), z umiarkowaną (17-23 pkt.) i z ciężką ( $\geq 24$  pkt.) depresją. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w skali MMSE. Nie sprawdzano zależności wyników MMSE i HAMD [260]. W publikacji Behnke i wsp. skupiającej się na ocenie szerokości komory trzeciej w odniesieniu do funkcji poznawczych pacjentów z chorobą Parkinsona stwierdzono, że większość objawów depresyjnych ujętych w skali BDI ujemnie korelowała z wynikami testów neuropsychologicznych. Wykazana przez badaczy zależność jest podobna do tej uzyskanej w mojej pracy, jednak dotyczy różnych narzędzi diagnostycznych. We wspomnianej pracy przeprowadzono ocenę chorych za pomocą testów: MoCA, MMSE, BNT, TMT A i B, fluencji fonemicznej i semantycznej, uczenia się listy 10 słów, prób odroczonego odtwarzania, rysowania i odtwarzania złożonych figur oraz kilku zadań z testu inteligencji WAIS (ang. *Wechsler Adult Intelligence Scale*) [261]. Natomiast Kaszas i wsp. stwierdzili nieistotne korelacje wyników skali MADRS odpowiednio z wynikami skali ACE i MMSE ( $n = 73$ ,  $r = -0,21$ ,  $r = -0,139$ ,  $p > 0,05$ ) [232].

W badaniach przeprowadzonych w grupach pacjentów z innymi schorzeniami niż PD również uzyskano niejednoznaczne wyniki. W badaniu Bobrova i wsp. w grupie osób z zaburzeniami afektywnymi (dystymią, subdepresją, epizodami depresyjnymi, zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, ChAD) wykazano istotną korelację wyników testu ACE-R z rezultatami uzyskanymi w Minnesockim Wielowymiarowym Inwentarzu Osobowości (ang. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, MMPI), bez znamiennych zależności

z BDI i HAMD [262]. Ponadto dla skali ACE-R stwierdzono niskie korelacje z dwoma innymi narzędziami oceny depresji - Kwestionariuszem Zdrowia Pacjenta (ang. *Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9;  $r = 0,12$ ,  $t = 1,19$ ,  $p > 0,1$ ) [263] oraz skalą Cornell dla depresji w otępieniu (ang. *Cornell Scale for Depression in Dementia*, CSDD;  $r = 0,26$ ) [264].

Z powodu znaczących różnic metodologicznych omówionych badań do ich wyników powinno się odnosić krytycznie. Do oceny sprawności kognitywnej stosowano narzędzia psychometryczne, które w większości nie obejmowały profilu zaburzeń poznawczych typowych dla PD (np. skala MMSE). Ponadto w badaniach używano różnych skal dotyczących depresji, różnych punktów odcięcia oraz różnych kryteriów włączenia. Oprócz heterogenności grup, zwraca również uwagę ich niewystarczająca liczebność. W związku z tym wyników nie można ekstrapolować na populację chorych z PD. W mojej pracy wykazałam, że wyniki uzyskane w teście ACE-III istotnie negatywnie korelują z wynikami w skali BDI i HAMD. W mojej opinii potrzebne są dalsze badania, które umożliwiłyby sprawdzenie tej zależności w większej grupie chorych z PD.

### **Zależność wyniku ACE III od nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skal PDSS i PDSS-2**

Choroba Parkinsona związana jest zarówno z ilościowymi jak i jakościowymi zaburzeniami snu, spośród których najczęstszym jest bezsenność stwierdzana nawet u 80 % chorych. W piśmiennictwie do czynników ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych w tym schorzeniu, oprócz depresji, zaawansowanego wieku, dłuższego czasu trwania choroby, postaci bez drżenia - z przewagą sztywności mięśni, zaburzeń postawy i chodu, zalicza się również RBD, halucynacje oraz nadmierną senność w ciągu dnia [265–267]. W mojej pracy wybrałam powszechnie stosowane narzędzie przesiewowe do określenia nasilenia zaburzeń snu – skalę PDSS [115]. W niektórych publikacjach wykazano, że wyniki uzyskane w kwestionariuszu PDSS istotnie korelowały z wynikami innych powszechnie stosowanych narzędzi takich jak Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI) [268] czy skala senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) [268,269] oraz z wydajnością snu mierzoną za pomocą badania polisomnograficznego (ang. *polysomnography*, PSG) [268]. Stwierdzono jednak, że skala PDSS jest niewystarczająca do oceny specyficznych zaburzeń snu w PD, takich jak bezdech senny, RBD i RLS [270]. Uwzględniając te ograniczenia do oceny

chorych wybrałam również nowszą, poprawioną wersję PDSS (PDSS-2) [116].

W mojej pracy wykazałam znamiennej pozytywną korelację wyników testu ACE-III oraz wyników w domenach - pamięci, fluencji słownej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych z wynikami skali oceny snu w chorobie Parkinsona (PDSS). W piśmiennictwie nie znalazłam prac, w których badano powyższe zależności. W publikacji Kim i wsp. stwierdzono istotną pozytywną korelację wyników skali PDSS z rezultatami uzyskanymi w teście MMSE ( $n = 71$ ,  $r = 0,359$ ,  $p = 0,002$ ) i MoCA ( $n = 71$ ,  $r = 0,239$ ,  $p = 0,044$ ) [271]. Dodatkowo Zhu i wsp. stwierdzili większe zaburzenia snu mierzone przy pomocy skali PDSS w grupie chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu PD [272].

Przytoczone w poprzednim akapicie dane na temat czynników ryzyka pogorszenia zdolności poznawczych oraz kilka wspomnianych doniesień wydają się potwierdzać uzyskane w mojej pracy wyniki. Niestety zaburzenia snu są często pomijane w praktyce klinicznej. Ocena chorego za pomocą skali PDSS-2 dostarczyłaby nie tylko informacji na ich temat, ale również skłoniłaby klinicystę do bardziej wnikliwej interpretacji wyniku uzyskanego w skali ACE-III lub innych narzędzi badających funkcje poznawcze. Podjęcie odpowiednich interwencji terapeutycznych i następcza poprawa w zakresie zaburzeń snu mogłaby pośrednio skutkować lepszymi rezultatami osiąganymi w testach psychologicznych i brakiem konieczności rozpoczęcia dodatkowego leczenia. W grupie osób starszych często spotykanym, nie tylko w chorobie Parkinsona, problemem jest politerapia zwiększająca ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Natomiast w publikacji McColgan i wsp. badano korelacje wyników testu ACE-R i jego podskal z wynikami składowej kwestionariusza CBI (ang. *Cambridge Behavioural Inventory*) oceniającej sen, które okazały się nieistotne statystycznie [244]. To narzędzie diagnostyczne nie zostało jednak zaprojektowane z myślą o chorych z PD. Zawiera tylko dwa pytania dotyczące ewentualnej obecności niesprecyzowanych zaburzeń snu w nocy i drzemek w ciągu dnia oraz ich nasilenia. W związku z tym trudno na podstawie tej pracy wyciągnąć istotne wnioski.

W moim badaniu stwierdziłam również, że wraz z mniejszą punktacją w teście ACE-III i w poszczególnych jego domenach - pamięci, fluencji słownej, języka oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych, rośnie punktacja w skali PDSS-2, świadcząca o nasileniu zaburzeń snu. W piśmiennictwie, podobnie jak w przypadku starszej wersji tej skali, nie znalazłam żadnych prac opisujących tę zależność. W publikacji Arnaldiego i wsp. stwierdzono istotną ujemną korelację ze skalą MMSE ( $n = 123$ ,  $r = - 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) [270]. Natomiast Yang i wsp. nie wykazali istotnych statystycznie korelacji wyników uzyskanych w skali PDSS-2 z rezultatami

testu MMSE ( $n = 122$ ,  $r = -0,145$ ,  $p = 0,111$ ) i MoCA ( $n = 122$ ,  $r = -0,123$ ,  $p = 0,182$ ) [273]. Podobnie w pracy Kovacs i wsp. nie stwierdzono istotnej zależności dla skali MoCA ( $n = 537$ ,  $r = -0,232$ ,  $p > 0,05$ ) [274]. Przytoczone prace dostarczają sprzecznych wyników. Należałoby przeprowadzić więcej badań, z zastosowaniem skal PDSS-2 i ACE-III, żeby sprawdzić ich wzajemne korelacje.

Podsumowując, w badaniach własnych stwierdziłam, że zaburzenia snu oceniane przy pomocy skal PDSS i PDSS-2 w sposób istotny są związane z dysfunkcją poznawczą wykazaną w teście ACE-III. Co ciekawe, dla obu skal nie stwierdzono istotności statystycznej w domenie uwagi. Z jednej strony może to wynikać z charakteru zestawu zadań z tego zakresu w teście ACE-III, które mogą być wykonane bez trudu pomimo zaburzeń snu. Z drugiej strony w grupie badanej dominowały osoby bez nadmiernej senności. Uważam, że przyszłe projektowane badania powinny być prowadzone na większych grupach chorych, w oparciu o kwestionariusze oraz badania polisomnograficzne w celu poprawy wiarygodności korelacji między zaburzeniami snu a funkcjami poznawczymi u pacjentów z PD.

### **Zależność wyniku w skali ACE III i potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym**

W pracy wykazałam, że wraz z mniejszą sumaryczną liczbą punktów osiągniętych w skali ACE-III dochodzi do znamiennego wydłużenia latencji załamków N200 i P300 (w Fz, Cz i Pz). Nie uzyskano znamienych korelacji pomiędzy rezultatem testu ACE III i jego składowych a amplitudami załamka N200 i P300 ze wszystkich odprowadzeń.

Opóźnienie w pojawianiu się fali P300 odzwierciedla spowolnienie szybkości przetwarzania informacji w zakresie wykrywania i oceny bodźców. Z przytoczonych w drugim podrozdziale dyskusji danych wynika, że latencja P300 ulega wydłużeniu u chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych w PD. W związku z tym powinniśmy spodziewać się zależności pomiędzy latencją tego załamka a globalnymi zdolnościami poznawczymi w tej grupie mierzonymi przy pomocy narzędzi neuropsychologicznych. W piśmiennictwie dotyczącym choroby Parkinsona można znaleźć jedynie pojedyncze doniesienia na ten temat. W żadnym z nich u chorych z PD nie zastosowano testu ACE-III, w większości dysfunkcję poznawczą oceniono w skali MMSE. Warto jednak dodać, że w pracy Wang i wsp. w populacji

chińskiej wyniki testu ACE-III korelowały z MMSE [221]. Niestety podobnego badania nie przeprowadzono w polskiej kohorcie. W grupie chorych z PD istotną negatywną korelację dotyczącą wyniku MMSE oraz latencji P300 stwierdzono w pracach: Tachibany [163], Maeshimy ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ) [275], Stamenovic ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) [189], Matsui ( $r = -0,636$ ,  $p < 0,001$ ) [276] i Lukhaniny ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,01$ ) [199]. Spośród wymienionych autorów, dwóch z nich wykazało dodatkowo znamiennej ujemną zależność również z latencją załamka N200 [163,189]. Trzy inne doniesienia nie potwierdziły związku latencji P300 z wynikiem w skali MMSE [277–279]. W pracy Ozmusa i wsp. pomimo braku korelacji z latencją, stwierdzono istotną dodatnią zależność sumarycznego wyniku MMSE z amplitudą P300. Niższe jej wartości tłumaczono deficytem w zakresie uwagi, rozpoznawania bodźców i pamięci roboczej, które według autorów są zgodne z podłożem patofizjologicznym zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona [279]. Najczęściej to jednak latencja odzwierciedla przetwarzanie informacji i rozpoznawanie bodźca a amplituda jest związana tylko z domeną uwagi [280]. W pracy Maeshimy i Elwana nie wykazano istotnej korelacji wyniku testu oceniającego funkcje poznawcze z amplitudą fali P300 [275,277]. We własnym badaniu również nie potwierdziłam takiej zależności, jednak w przytoczonych pracach zamiast skali ACE-III wykorzystano test MMSE. Na podstawie powyższych informacji prawdopodobnie należałoby się spodziewać wybiórczego deficytu w zakresie uwagi. Spadek amplitudy załamka P300 przypisywano również zmniejszeniu motywacji, a nie ogólnemu osłabieniu funkcji kognitywnych [281]. Zgodnie z tym założeniem korelacja wykazana przez Ozmusa może być przypadkowa, ponieważ zarówno amplituda P300, jak i wyniki testów neuropsychologicznych ulegają obniżeniu wraz ze spadkiem motywacji [279].

W piśmiennictwie znalazłam tylko jedną pracę, w której przeanalizowano korelację sumarycznego rezultatu testu ACE-III z parametrami załamka P300 (latencji i amplitudy). W badaniu Fu i wsp. przeprowadzonym w grupie pacjentów z izolowanym udarem pnia mózgu stwierdzono, podobnie jak w mojej pracy, istotną negatywną korelację z latencją P300 ( $n = 29$ ,  $r = -0,410$ ,  $p = 0,06$ ), bez znamionnego związku z amplitudą ( $r = 0,170$ ,  $p = 0,269$ ) [282]. Ponadto w dwóch innych badaniach do oceny neuropsychologicznej użyto starszej skali ACE-R. W pracy Li i wsp., w przeciwieństwie do badań Fu i własnych, wykazano istotny związek wyniku ACE-R tylko z amplitudą P300 ( $r = 0,395$ ,  $p = 0,019$ ) w populacji z MCI i chorobą Alzheimera [283]. W innym doniesieniu analizującym wyniki skali ACE-R w grupie osób starszych (w średnim wieku 70,31 lat, bez sprecyzowanej przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych), stwierdzono znamiennej ujemną korelację z latencją P300 zarejestrowaną

z okolicy czołowej ( $n = 116$ ,  $r = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ) i dodatnią zależność z amplitudą P300 we wszystkich odprowadzeniach (Fz:  $n = 116$ ,  $r = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ; Cz:  $n = 133$ ,  $r = 0,23$ ,  $p = 0,01$ ; Pz:  $n = 139$ ,  $r = 0,22$ ,  $p = 0,01$ ) [280].

W mojej pracy wykazałam także, że wraz z mniejszą liczbą punktów osiąganych w skali ACE-III w zakresie subskal oceniających - pamięć, fluencję i język dochodzi do znamiennego wydłużenia latencji załamka N200 (z odprowadzeń Fz, Cz i Pz). Istotna negatywna korelacja dotyczyła również wyniku zdolności wzrokowo-przestrzennych i wartości latencji fali N200 w odprowadzeniu centralnym i ciemieniowym. Ponadto wraz z mniejszą liczbą punktów w teście ACE-III w poszczególnych domenach: uwagi, pamięci, fluencji słownej i języka istotnie wydłuża się latencja załamka P300 (w Fz, Cz i Pz). Co ciekawe, w badaniach własnych istotna negatywna korelacja wyniku testu ACE-III w zakresie uwagi dotyczyła tylko latencji P300. Powyższe dane mogą wskazywać na zaangażowanie procesów uwagi na etapie pojawienia się bodźca, a nie nieświadomionej reakcji odzwierciedlającej załamek N200. Wynik w domenie funkcji wzrokowo-przestrzennych nie korelował znamienne z latencją P300.

We wspomnianym powyżej badaniu Fu i wsp. dotyczącym chorych z udarem pnia mózgu wykazano, podobnie jak w mojej pracy, istotną negatywną korelację wyniku testu ACE-III w zakresie pamięci ( $n = 29$ ,  $r = -0,349$ ,  $p = 0,02$ ) i języka ( $n = 29$ ,  $r = -0,451$ ,  $p = 0,002$ ) z latencją P300, bez znamiennego związku tych domen z amplitudą. Nie wyjaśniono jednoznacznie podłoża tych zaburzeń, poza stwierdzeniem, że pacjenci ze zmianami naczyniopochodnymi w prawej części pnia mózgu mieli większą skłonność do dysfunkcji pamięci [282]. W pracy Li i wsp. dotyczącej MCI i choroby Alzheimera, w przeciwieństwie do niniejszej pracy, wykazano znamienne korelację wyniku ACE-R z zakresu fluencji słownej ( $n = 24$ ,  $r = 0,374$ ,  $p = 0,027$ ) i funkcji wzrokowo-przestrzennych tylko z amplitudą P300 ( $n = 24$ ,  $r = 0,363$ ,  $p = 0,032$ ) [283]. W przytoczonym powyżej badaniu, obejmującym osoby starsze, wynik ACE-R oceniający język istotnie negatywnie korelował z latencją P300 w Fz ( $n = 116$ ,  $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) i Cz ( $n = 133$ ,  $r = -0,19$ ,  $p = 0,02$ ). Ponadto stwierdzono znamienne negatywną korelację wyniku sprawności wzrokowo-przestrzennej w ACE-R z latencją P300 tylko w Fz ( $n = 116$ ,  $r = -0,23$ ,  $p = 0,01$ ) [280]. W przeciwieństwie do wyników badań własnych, zdecydowana większość istotnych dodatnich zależności dotyczyła amplitudy załamka P300 we wszystkich odprowadzeniach z wynikami testu ACE-R i wszystkich jego podskal.

W piśmiennictwie nie znalazłam prac analizujących zależności wyników poszczególnych domen skali ACE-III z parametrami załamka N200 i P300 w grupie osób z PD. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki, szczególnie umiarkowane korelacje dotyczące fluencji słownej nawiązują do podłoża patofizjologicznego zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona. W 2013 roku Kehagia i wsp., na podstawie trwającej dwie dekady obserwacji chorych z PD, wysunęli „hipotezę podwójnego zespołu” (z ang. „*dual-syndrome hypothesis*”) [65]. Zgodnie z tym założeniem, jedną z grup tworzyli pacjenci z MCI z deficytami w zakresie planowania, przełączania się między zadaniami, kontroli hamowania, rozwiązywania sytuacji konfliktowych, płynności słownej fonemicznej, pamięci operacyjnej i uczenia się opartego na informacjach zwrotnych (ang. *feedback*). Ten wzorzec reprezentujący dysfunkcję wykonawczą wynika głównie z zaburzonej transmisji dopaminergicznej w pętlach czołowo-prążkowiowych. Pacjenci przydzieleni do drugiej grupy prezentowali we wczesnym etapie PD głównie zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych, nie wynikające z zajęcia procesem chorobowym płatów czołowych [65]. Opisany profil deficytu poznawczego wiązał się z szybką progresją prowadzącą do otępienia. PDD obejmuje szereg objawów, w tym psychiatrycznych, przypisanych do dysfunkcji płatów skroniowych i ciemieniowych [284].

W niektórych badaniach, przeprowadzonych w małych grupach chorych z PD, dokonano analizy latencji fali P300 w odniesieniu do wyników testów oceniających funkcje wykonawcze [161,177,189,276,285–287]. Nieliczne grupy chorych, różne narzędzia neuropsychologiczne obejmujące odmienne zakresy procesów poznawczych mogących świadczyć o dysfunkcji wykonawczej, uniemożliwiają porównanie wyników tych badań i wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

### **Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia zaawansowania zmian naczyńopochodnych w skali Fazekasa**

Uważa się, że hiperintensywność istoty białej jest wyrazem „niemych klinicznie” zawałów mózgu [288], ma tendencję do narastania z wiekiem [289] oraz przyczynia się do dysfunkcji motorycznej i kognitywnej u osób starszych [290,291]. Możliwe mechanizmy patogenetyczne obejmują uszkodzenie bariery krew-mózg, przewlekłe niedokrwienie spowodowane uszkodzeniem struktury mikronaczyniowej oraz niedotlenienie mózgu wynikające z nieprawidłowej autoregulacji naczyń mózgowych [292]. Dowiedziono, że WMH



szczególnie wiąże się z zaburzeniami funkcji wykonawczych i uwagi, ale istnieją również doniesienia dotyczące związku z globalną deterioracją poznawczą oraz deficytami w zakresie zdolności wzrokowo-przestrzennych [293].

W mojej pracy wykazałam, że wyniki skali ACE-III i jej podskal istotnie negatywnie korelowały z zaawansowaniem zmian naczyniopochodnych ocenionych w skali Fazekasa. Dotychczas nie sprawdzono takiej zależności wykorzystując test ACE-III w grupie chorych z PD. Na podstawie 617 autopsji wykazano, że oprócz  $\alpha$ -synukleiny, białka tau i beta-amyloidu, u 45% zmarłych z rozpoznaniem PD wykazano współistnienie naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu [294]. O ile zaburzenia funkcji poznawczych ściśle wiążą się z obrazem morfologicznym w chorobie Parkinsona współistniejącym nierzadko z patologią alzheimerowską, o tyle ich związek z podłożem naczyniowym wciąż pozostaje niejasny [295,296]. Istnieje kilka potencjalnych możliwości wytłumaczenia tego zjawiska i wyników uzyskanych w mojej pracy. Jednym z nich jest fakt, że podłoże powstawania WMH jest również związane z tzw. zawałami „działów wodnych” (ang. *watershed infarcts*), inaczej nazywanymi udarami strefy granicznej - „ostatniej łąki” [297,298]. Powstają one w wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego powodując niedokrwienie stref zaopatrywanych przez końcowe gałęzie pni tętniczych mózgu oraz ich anastomozy [299]. Ponadto istotnym aspektem są również czynniki nie-naczyniowe (tj. niedociśnienie ortostatyczne) oraz naczyniowe, które mogą predysponować do rozwoju WMH [297]. Dodatkowo uszkodzenie aksonalne w obszarach podkorowych mózgu nie tylko zaburza transmisję w obwodzie czołowo-podkorowym, wpływając głównie na funkcje wykonawcze [300], ale także przerywa szlaki cholinergiczne, prowadząc do dalszego pogorszenia ogólnego stanu poznawczego [301–303]. Niektóre badania wykazały, że WMH jest związana z deficytami w zakresie funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci i zdolności wzrokowo-przestrzennych [304], podczas gdy inne nie potwierdziły takiej zależności [305]. Ponadto obszar uszkodzenia aksonów rozpoczynający się od podkorowej istoty białej może z czasem rozszerzać się proksymalnie, powodując śmierć komórek nerwowych i zanik kory mózgu [306]. W przeglądzie systematycznym Liu i wsp. z 2021 roku przeanalizowano łącznie wyniki 854 uczestników z 10 badań, aby ocenić zmiany o charakterze WMH w grupach z PDD w porównaniu do tych z PD bez otępienia. W ośmiu zmierzono nasilenie WMH przy pomocy skal wizualnych tj. skala Fazekasa, Scheltensa, Erkinjuntiego i ARWMC, w dwóch dokonano pomiarów wolumetrycznych. Obie grupy istotnie różniły się między sobą (SMD = 0,8, 95% CI: 0,44 do 1,71,  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 77\%$ ,  $p < 0,0001$ ), co sugeruje, że nasilenie WMH u pacjentów z PDD było wyższe niż u pacjentów z PD-ND [292].

W piśmiennictwie znalazłam tylko nieliczne doniesienia, do których mogłabym odnieść wyniki uzyskane w swojej pracy. Wszystkie różnią się doborem testów neuropsychologicznych lub skali wizualnej oceny WMH. Na początku przedstawię publikacje, w których uzyskano zbliżone wyniki pomimo różnic w metodologii. Lee i wsp. w grupie 71 osób z PD wykazali istotne negatywne korelacje sumarycznego wyniku nasilenia WMH wg Scheltensa z MMSE ( $R = -0,475$ ,  $p < 0,001$ ) oraz wszystkimi domenami poznawczymi: uwagi - *forward digit span* ( $R = -0,321$ ,  $p = 0,006$ ), *backward digit span* ( $R = -0,416$ ,  $p < 0,001$ ); języka – BNT ( $R = -0,379$ ,  $p = 0,001$ ); sprawności wzrokowo-przestrzennej - *Rey complex figure copy* ( $R = -0,417$ ,  $p < 0,001$ ); pamięci słuchowej werbalnej - *verbal learning test: free recall* ( $R = -0,520$ ,  $p < 0,001$ ), *delayed recall* ( $R = -0,435$ ,  $p < 0,001$ ); pamięci wzrokowej - *Rey Complex Figure Test: immediate recall* ( $R = -0,476$ ,  $p < 0,001$ ), *delayed recall* ( $R = -0,480$ ,  $p < 0,001$ ); funkcji wykonawczych - *contrasting program* ( $R = -0,372$ ,  $p = 0,001$ ), *go-no-go test* ( $R = -0,518$ ,  $p < 0,001$ ), fluencja semantyczna ( $R = -0,398$ ,  $p = 0,001$ ), fluencja fonemiczna ( $R = -0,372$ ,  $p < 0,001$ ), test Stroopa słowa ( $R = -0,370$ ,  $p = 0,006$ ) i kolory ( $R = -0,408$ ,  $p = 0,002$ ). Ponadto w analizie regresji liniowej WMH była niezależnie związana z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjentów z PD ( $p = 0,012$  dla MMSE), niezależnie od wieku, płci, czasu trwania choroby, nasilenia objawów ruchowych i naczyniowych czynników ryzyka [304]. W badaniu Shina i wsp. wybrano dwa narzędzia do oceny zmian naczyniopochodnych: wskaźnik WMH (ang. *White Matter Hyperintensive score*) oraz skalę CHIPS (ang. *Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale*) [302]. Podobnie jak w mojej pracy, wykazano istotne negatywne korelacje ich wyników oraz rezultatów testów wybranych do analizy domen poznawczych: uwagi - *forward digit span* ( $R = -0,27$ ,  $p = 0,001$ ); funkcji wykonawczych - *contrasting program* ( $R = -0,25$ ,  $p = 0,001$ ), *go-no-go test* ( $R = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ), fluencja semantyczna ( $R = -0,26$ ,  $p = 0,001$ ), fluencja fonemiczna ( $R = -0,29$ ,  $p < 0,001$ ), test Stroopa ( $R = -0,24$ ,  $p = 0,002$ ); języka – BNT ( $R = -0,21$ ,  $p = 0,008$ ); pamięci słuchowej werbalnej - *verbal learning test: free recall* ( $R = -0,19$ ,  $p = 0,0016$ ), *delayed recall* ( $R = -0,19$ ,  $p = 0,0016$ ); pamięci wzrokowej - *Rey Complex Figure Test: free recall* ( $R = -0,23$ ,  $p = 0,003$ ), *delayed recall* ( $R = -0,22$ ,  $p = 0,004$ ). Dodatkowo w publikacji zwrócono uwagę na uzyskanie silniejszych korelacji wyników w skali CHIPS z rezultatami ogólnego funkcjonowania poznawczego (MMSE:  $R = -0,28$ ,  $p < 0,001$ ) i w zakresie subdomen porównując do wskaźnika WMH. Podkreślono również przewagę skali CHIPS nad wskaźnikiem WMH w ocenie chorych z PD [302]. W badaniu Sławka i wsp., przeprowadzonym w kilku oddziałach neurologicznych w Polsce [63], do oceny zmian

naczyniopochodnych wykorzystano skalę Wahlunda [307] i Erkinjuntiego [308]. Celem publikacji była ocena wpływu zmian o charakterze WMH na funkcje poznawcze w odniesieniu do poziomu homocysteiny i innych czynników naczyniowych. W regresji jednoczynnikowej dla wyniku uzyskanego w skali Wahlunda istotnymi zmiennymi okazały się wiek chorego, wiek zachorowania oraz wynik w skali MMSE. W analizie wieloczynnikowej żaden z czynników nie był zmiennym predyktorem WMH. Z kolei wynik w skali Erkinjuntiego był związany z wiekiem, czasem trwania choroby, stopniem nasilenia choroby w skali Hoehna-Yahra, stopniem uzależnienia pacjenta od otoczenia w skali Schwaba-Englanda, z wynikiem w skali MMSE i BDI oraz naczyniowymi czynnikami ryzyka. W analizie wieloczynnikowej tylko wiek (OR 0,92, 95% CI 0,87–0,96;  $p = 0,0007$ ) okazał się predyktorem wyniku w skali Erkinjuntiego [63]. Z kolei Chen i wsp. za pomocą uogólnionego modelu liniowego wykazali, że pogorszenie funkcji poznawczych w teście MoCA i MMSE u chorych z PD było istotnie skorelowane ze stopniem nasilenia WMH w skali Fazekasa ( $\beta = -0,021$ , 95% CI:  $-0,040 - -0,002$ ,  $p = 0,032$ ), niezależnie od wieku, grubości kory mózgu oraz poziomu cholesterolu całkowitego i lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL) w surowicy [309].

W badaniu Vasconcellosa i wsp. wpływ zmian w istocie białej na funkcje poznawcze został udokumentowany poprzez wykazanie korelacji między ich nasileniem ocenionym za pomocą skali Fazekasa a wynikami uzyskanymi w teście zapamiętywania figur (ang. *figures memory test*, FMT) w domenie pamięci i funkcji wykonawczych w amnestycznej postaci PD-MCI ( $n = 23$ ,  $R = -0,446$ ,  $p = 0,033$ ) [310]. W przeciwieństwie do mojego badania, wyniki obejmujące globalne funkcjonowanie poznawcze oraz pozostałe domeny nie uzyskały istotności statystycznej. Dodatkowo badanie zostało przeprowadzone na młodszej grupie chorych. Linortner i wsp. stwierdzili, że chorzy z większym nasileniem zmian o charakterze WMH uzyskiwali istotnie gorsze wyniki również w zakresie funkcji wykonawczych i pamięci. W badaniu przeanalizowano dwie grupy chorych z PD (WMH - i WMH +), bez grup kontrolnych, z których ta druga była niezbyt liczna ( $n = 14$ ) i obejmowała znacznie starszych chorych [291]. W badaniu Harmsena i wsp. dotyczącym chorych z hipotonią ortostatyczną nasilenie zmian naczyniopochodnych w skali Fazekasa oraz ARWMC (ang. *age related white matter changes scale*) istotnie negatywnie korelowało z wynikiem uzyskanym w teście FAB (ang. *frontal assessment battery*) - odpowiednio ( $\rho = -0,430$ ,  $p = 0,002$ ) i ( $\rho = -0,366$ ,  $p = 0,01$ ), natomiast nie wykazano istotnej zależności z wynikiem w skali MMSE – odpowiednio ( $\rho = 0,131$ ,  $p = 0,364$ ) ( $\rho = 0,128$ ,  $p = 0,377$ ). Dodatkowo w analizie wieloczynnikowej nie

stwierdzono istotnych korelacji między WML (ang. *white matter lesions*) a innymi zmiennymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, stosowanym leczeniem dopaminergicznym, stopniem zaawansowania w skali Hoehna-Yahra, płcią i pogorszeniem funkcji poznawczych [311].

W badaniach obejmujących inne niż PD grupy chorych, w których oceniono funkcje poznawcze przy użyciu testu ACE-III i jego poprzednich wersji nie wykazano istotnych statystycznie korelacji z nasileniem zmian naczyniopochodnych wyrażonych w skali Fazekasa. W publikacjach dotyczących osób z chorobą Alzheimera ( $n = 30$ ,  $p = 0,247$ ) [312], jak i z depresją o wczesnym ( $n = 40$ ,  $r = 0,97$ ,  $p = 0,550$ ) i późnym ( $n = 40$ ,  $r = 0,263$ ,  $p = 0,101$ ) początku [313] nie stwierdzono znamiennych zależności wyników uzyskanych w skali ACE-III i Fazekasa. Podobnie nie stwierdzono istotnych zależności wyniku skali ACE-R w populacji osób z chorobą małych naczyń potwierdzoną w badaniu MR mózgowia.

Pożądanym kierunkiem dalszych badań byłaby ocena wolumetryczna mózgowia, która pozwoliłaby oszacować nie tylko nasilenie zmian naczyniopochodnych i ich lokalizację, ale także precyzyjnie zobiektywizować stopień zaniku. Dzięki temu możliwe byłoby określenie zależności wyniku testu ACE-III (wartości sumarycznej oraz w domenach poznawczych) w odniesieniu do poszczególnych struktur anatomicznych zaangażowanych w procesy poznawcze.

### **Zależność wyniku w skali ACE III od szerokości komory trzeciej**

W piśmiennictwie można znaleźć informacje na temat związku zaburzeń poznawczych z poszerzeniem komory III w populacji chorych z PD, DLB i AD [314–316]. Niektórzy autorzy zwrócili uwagę na podobny wzór lokalizacji zaniku mózgu w tych schorzeniach [317–319]. Biorąc pod uwagę zaburzenia funkcjonowania poznawczego chorych, związane głównie z dysfunkcją wykonawczą w PD oraz z zaburzeniami pamięci w AD, wydaje się to mało prawdopodobne. Jednak w chorobie Parkinsona oprócz nieprawidłowej transmisji dopaminergicznej w zakresie pętli czołowo-prążkowiowych, u niektórych chorych może dochodzić do dysfunkcji kory w tylnych obszarach mózgu stwierdzanych zazwyczaj w chorobie Alzheimera [320–322]. W ostatnich latach dowiedziono, że charakterystyczne dla AD nieprawidłowe gromadzenie beta-amyloidu, może również przyczyniać się do deterioracji kognitywnej w PD i DLB [323,324]. W związku z tym poszerzenie komory III może być wyrazem atrofii otaczających struktur mózgowia z powodu postępującego neurozwyrodnienia

nie tylko w przypadku choroby Alzheimera.

W piśmiennictwie nie znalazłam prac, w których analizowano korelację szerokości komory trzeciej z wynikami testu ACE-III. W pracy ta zależność okazała się jednak statystycznie nieistotna, co jest w mojej opinii wskazaniem do podjęcia próby zbadania tej korelacji na większym materiale chorych, w tym z istotnym nasileniem zaburzeń poznawczych. W publikacji Behnke i wsp. w grupie chorych z PD bez zaburzeń funkcji poznawczych, z PD-MCI i PDD wykazano znamiennej negatywną zależność szerokości komory III z wynikiem skali MMSE ( $n = 222$ ,  $r = -0,261$ ,  $p < 0,001$ ), MoCA ( $n = 222$ ,  $r = -0,261$ ,  $p < 0,001$ ) oraz domen poznawczych ocenianych za pomocą testu TMT A i B, uczenia się listy słów, prób odroczonego odtwarzania, prób fluencji fonemicznej i semantycznej, BNT, rysowania i odtwarzania skomplikowanych figur oraz testu podobieństwa, symboli cyfr i powtarzania ciągów literowo-liczbowych w ramach testu inteligencji WAIS [261]. Być może bardziej liczna grupa chorych przyczyniłaby się do uzyskania istotnej negatywnej korelacji skali ACE-III z szerokością komory trzeciej. Jednak porównanie wyników mojej pracy ze wspomnianą publikacją Behnke i wsp. jest utrudnione z uwagi na zastosowanie innych narzędzi diagnostycznych do oceny pacjentów. Ponadto w mojej grupie większość stanowili chorzy z prawidłowym funkcjonowaniem poznawczym i PD-MCI, bez wyraźnego zaniku w badaniu MRI mózgowia, u których na tym etapie choroby prawdopodobnie nie doszło do poszerzenia komory III. Chociaż w piśmiennictwie dotyczącym pacjentów z MCI o różnej etiologii największą szerokość komory III stwierdzono w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona [325]. Do czynników wpływających na funkcjonowanie poznawcze w PD zalicza się między innymi wiek, czas trwania choroby i stopień jej zaawansowania, wykształcenie, zaburzenia nastroju. Wśród nich w kontekście szerokości komory trzeciej największe znaczenie ma wiek. W pracy Behnke i wsp. wykazali, że jedyną zmienną odróżniającą pacjentów bez otępienia od chorych z PDD była szerokość komory III, jednak związane z wiekiem jej wartości odcięcia w grupie z PDD wykazywały jedynie umiarkowaną dokładność diagnostyczną [261]. Na podstawie własnego badania i nielicznych doniesień sformułowałam hipotezę, że szerokość komory trzeciej określana w TCS może pomóc w identyfikacji chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych, chociaż trafność diagnostyczna wydaje się niewystarczająca i powinna być wsparta innymi narzędziami oceny funkcji poznawczych i interpretowana w oparciu o całościowy obraz kliniczny chorego. Potrzeba dalszych badań obejmujących liczniejsze grupy, aby dokładnie określić zależność wyniku testu ACE-III od szerokości komory trzeciej.

## **Analiza wieloczynnikowa**

Analiza wieloczynnikowa metodą wstecznej i postępującej regresji krokowej wykazała, że tylko wiek i PC1 są niezależnymi predyktorami dla sumarycznego wyniku skali ACE-III i jej podskal dotyczących pamięci i fluencji. Modele utworzone dla tych 3 zmiennych umożliwiły stworzenie wzoru, dzięki któremu możemy w przybliżeniu obliczyć wynik testu ACE-III u chorego z PD na podstawie obiektywnych danych – wieku i PC1. Dalsze badania z większą liczbą chorych mogłyby pozwolić ekstrapolować uzyskane wyniki na całą populację pacjentów z chorobą Parkinsona.

## 6. Wnioski

1. W chorobie Parkinsona istnieje związek deterioracji kognitywnej z wiekiem chorych, czasem trwania choroby, stopniem jej zaawansowania, nasileniem depresji oraz zaburzeniami snu.
2. W chorobie Parkinsona wyniki skali ACE-III oceniającej funkcje poznawcze korelują z latencjami endogennych potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym.
3. U chorych z PD zaburzenia poznawcze stwierdzone w skali ACE-III korelują z nasileniem zmian naczyniopochodnych w badaniu rezonansu magnetycznego wyrażonych w skali Fazekasa, co może wskazywać na znaczenie zmian naczyniowych w etiologii otępienia.
4. Dysfunkcja poznawcza oceniana w teście ACE-III nie wykazuje związku z szerokością komory trzeciej określoną w badaniu ultrasonografii przezczaszkowej.

## 7. Streszczenie

**Wstęp:** Choroba Parkinsona jest schorzeniem neurodegeneracyjnym stanowiącym istotny problem kliniczny i społeczny. Objawy choroby pojawiają się nie tylko w wyniku zmian w neuronach istoty czarnej, ale także w innych obszarach mózgu. James Parkinson początkowo zwrócił uwagę na dysfunkcję motoryczną. Z upływem czasu zaczęto również dostrzegać zaburzenia pozaruchowe, w tym deteriorację kognitywną. Ocena neuropsychologiczna, z odpowiednią baterią testów, jest kluczowym elementem jej diagnostyki. Wiele stosowanych w tym celu narzędzi nie uwzględnia specyfiki chorych z PD, a ich wyniki nierzadko nie są korelowane z obrazem klinicznym, elektrofizjologicznym czy radiologicznym choroby.

**Cel pracy:** Ocena funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona i ich odniesienie do innych cech klinicznych, elektrofizjologicznych i neuroobrazowych schorzenia.

**Materiał kliniczny i metodyka:** Badaniem objęto 52 osoby spełniające kryteria rozpoznania choroby Parkinsona (Mdn=67 lat). Grupę kontrolną stanowiło 55 zdrowych osób, odpowiednio dobranych pod względem płci, czasu nauki i wieku (Mdn=65 lat). W grupie chorych przeprowadzono: podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne (w tym HYS, MDS-UPDRS), badanie psychologiczne z wykorzystaniem skali ACE-III, ocenę w kierunku depresji (BDI, HAMD) i zaburzeń snu (PDSS, PDSS-2), ERPs (fale N200 i P300), MRI (analiza strukturalna, skala Fazekasa) oraz TCS (SN, LN, 3rdV). Wszyscy uczestnicy badania wyrazili świadomą, pisemną zgodę na wzięcie udziału w badaniu. Analizę jedno- i wieloczynnikową przeprowadzono za pomocą programu Statistica 13.0 PL.

**Wyniki:** Chorzy z PD osiągnęli istotnie słabsze wyniki w teście ACE-III w kontekście oceny globalnej, a także domeny pamięci, fluencji słownej i funkcji wzrokowo-przestrzennych. W grupie chorych w odniesieniu do grupy zdrowych wykazano znamienne dłuższe latencje fali N200 i P300 oraz niższe amplitudy fali P300 w odprowadzeniach Cz i Pz, bez istotnych różnic w zakresie amplitud załamka N200. Wraz z wiekiem pacjenci z PD uzyskiwali znamienne niższe wyniki w teście ACE-III. Wykazano znamiennej dodatniej korelację czasu nauki z wynikami w skali ACE-III i w domenie pamięci, fluencji słownej oraz języka. Chorzy z PD uzyskiwali istotnie niższy sumaryczny wynik w skali ACE-III oraz w zakresie subskal (fluencji i języka) wraz z czasem trwania choroby. Znamiennej negatywnej korelację dotyczyła całkowitego wyniku testu ACE-III i w domenie fluencji słownej oraz stopnia zaawansowania



choroby w skali HY. Stwierdzono również istotną ujemną korelację pomiędzy wynikami testu ACE-III (wartości sumarycznej oraz w zakresie fluencji i języka) a wynikami uzyskanymi w skali MDS-UPDRS. Ponadto wykazano istotną negatywną korelację wyników testu ACE-III z BDI, HAMD oraz z nasileniem zmian w skali Fazekasa. Stwierdzono istotną pozytywną korelację wyników skali ACE-III i domen pamięci, fluencji słownej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych z wynikami skali PDSS. Znamienna negatywna korelacja dotyczyła rezultatów testu ACE-III i jego subskal: pamięci, fluencji słownej, języka oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych z wynikami skali PDSS-2. Wyniki sumaryczne skali ACE-III oraz składowych oceniających pamięć, fluencję i język istotnie korelują z latencjami fali N200. Dodatkowo wykazano istotną korelację wyników funkcji wzrokowo-przestrzennych z latencjami fali N200 w odprowadzeniu Cz i Pz. Ponadto wykazano istotne korelacje całkowitego wyniku testu ACE-III oraz w zakresie domen: uwagi, pamięci, fluencji słownej i języka z latencjami fali P300. Nie uzyskano istotnych korelacji pomiędzy wynikami testu ACE III i jego składowych a amplitudami fali N200 i P300, ekwiwalentem dobowej dawki lewodopy oraz szerokością komory III. Analiza wieloczynnikowa wybranych zmiennych wskazała wiek i PC1 jako istotne predyktory sumarycznego wyniku testu ACE-III i jego podskal - pamięci i fluencji.

#### **Wnioski:**

1. W chorobie Parkinsona istnieje związek deterioracji kognitywnej z wiekiem chorych, czasem trwania choroby, stopniem jej zaawansowania, nasileniem depresji oraz zaburzeniami snu.
2. W chorobie Parkinsona wyniki skali ACE-III oceniającej funkcje poznawcze korelują z latencjami endogennych potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym.
3. U chorych z PD zaburzenia poznawcze stwierdzone w skali ACE-III korelują z nasileniem zmian naczyniopochodnych w badaniu rezonansu magnetycznego wyrażonych w skali Fazekasa, co może wskazywać na znaczenie zmian naczyniowych w etiologii otępienia.
4. Dysfunkcja poznawcza oceniana w teście ACE-III nie wykazuje związku z szerokością komory trzeciej określoną w badaniu ultrasonografii przezczaszkowej.

## 8. Streszczenie w języku angielskim

**Introduction:** Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that constitutes a significant clinical and social problem. The symptoms of the disease appear not only as a result of changes in neurons of the substantia nigra, but also in other areas of the brain. James Parkinson initially focused primarily on motor dysfunction. Nowadays, non-motor symptoms, including cognitive decline, are also considered as a relevant problem. Neuropsychological evaluation with appropriate tools is a key element in the diagnosis of cognitive impairment. However, many tests used for this purpose do not take into account the characteristics of PD patients and their results are usually not correlated with clinical, electrophysiological or radiological features of the disease.

**Aim of the study:** Evaluation of cognitive functions in patients with Parkinson's disease and their relationship to clinical, electrophysiological and neuroimaging findings.

**Material and methods:** The study comprised 52 patients (median age = 67y), who met the diagnostic criteria for idiopathic Parkinson's disease. The control group consisted of 55 healthy individuals (median age = 65y), appropriately matched for age, sex and education level. In the group of patients neurological examination (HYs, MDS-UPDRS) was performed as well as cognitive screening test (ACE-III), assessment of depressive symptoms (BDI, HAMD) and sleep disturbances (PDSS, PDSS-2), cognitive event-related potentials (N200, P300), brain MRI (Fazekas scale) and TCS (SN, LN and 3V). Univariate and multivariate analysis was performed using the Statistica 13.0 PL software.

**Results:** PD patients obtained significantly lower results in the ACE-III total score and in several subscores (memory, fluency, and visuospatial domains) than healthy controls. In PD patients results of ACE-III (total score and subscores) worsened with age. A significant positive correlation was demonstrated between education level and the result of the ACE-III. Patients with PD obtained a significantly lower global score in ACE-III and its two subscales (fluency and language) with increasing duration of the disease. Moreover, a significant negative correlations were found between the results of ACE-III and severity of symptoms in PD assessed in modified Hoehn-Yahr scale and MDS-UPDRS. Results of ACE-III also correlated significantly with severity of depression (BDI, HAMD), measures of sleep disturbances (PDSS, PDSS-2) and extent of cerebrovascular changes in MRI (Fazekas scale). There were no

statistically significant correlations between the results of the ACE III test and equivalent daily dose of levodopa or TCS findings.

Patients with Parkinson's disease had significantly delayed N200 and P300 latencies and lower P300 amplitudes in Cz and Pz in comparison with healthy individuals. In PD patients significant correlations were found between ACE III results and latencies of N200 and P300. Multivariate analysis of different variables indicated age and global index of N200 and P300 (PC1) as significant predictors of the total result of ACE-III test and its subscores (memory and fluency).

### **Conclusions:**

1. In Parkinson's disease, there is a relationship between cognitive deterioration and age, duration and stage of the disease, severity of depression and sleep disorders.
2. The results of the ACE-III, as a measure of cognitive decline, correlate with latencies of ERPs.
3. Cognitive impairment assessed in the ACE-III show relationship with the intensity of cerebrovascular lesions in MRI, which may indicate the role of vascular damage in the etiology of PD dementia.
4. In Parkinson's disease, there is no relationship between cognitive dysfunction and the width of the third ventricle assessed by TCS.

## 9. Piśmiennictwo

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;
2. Gałązka-Sobotka M, Uczelnia Łazarskiego., Uczelnia Łazarskiego. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Model kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentem z chorobą Parkinsona jako nośniki wartości zdrowotnej [Internet]. Warszawa; 2018. p. 1–137. Available from: [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/instytut\\_izwoz/Raport\\_dot.\\_Parkinsona\\_Institut\\_Zarządzania\\_w\\_Ochronie\\_Zdrowia.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/instytut_izwoz/Raport_dot._Parkinsona_Institut_Zarządzania_w_Ochronie_Zdrowia.pdf)
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 11;323(6):548. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760741>
4. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology.* 2006.
5. Reuter I. ELSEVIER ESSENTIALS Choroba Parkinsona. Polish edi. Budrewicz S, editor. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019.
6. Jankovic J. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease>
7. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease.* 2019.
8. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2020.
9. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* 2018.
10. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. In: *Journal of Neural Transmission, Supplement.* 2006.
11. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* 2015.

12. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;
13. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's hypothesis of parkinson's disease. *Front Neurol*. 2017;
14. Parkinson J. *An essay on shaking palsy*. Sherwood, Neely and Jones. 1817.
15. Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Gdańsk: VM Media sp. z o.o., VM Group sp.k.; 2011. 1–825 p.
16. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Frontiers in Neurology*. 2018.
17. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1988.
18. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–4.
19. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. [Review] [71 refs]. *Arch Neurol*. 1999;
20. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2017.
21. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;
22. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
23. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600–11.
24. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Revue Neurologique*. 2020.
25. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *American Journal of Medicine*.

- 2019.
26. Lees AJ. The bicentenary of James Parkinson's "An Essay on the Shaking Palsy." *Rev Neurol (Paris)*. 2017;
  27. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;
  28. Aytürk Z, Yilmaz R, Akbostanci MC. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: Clinical and accelerometric properties. *J Clin Neurosci*. 2017;
  29. Chaudhuri KR, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 May 1;8(5):464–74. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
  30. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010 Apr;25(6):704–9.
  31. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 2008 Jan;23(1):101–6.
  32. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Vol. 18, *Nature Reviews Neuroscience*. 2017.
  33. Bogucki A, Gajos A. *Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona Praktyczny przewodnik*. 1st ed. Gdańsk: AsteriaMed WYDAWNICTWO; 2016. 189 p.
  34. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2016 Jan 1;22:S119–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
  35. Dogan VB, Koksal A, Dirican A, Baybas S, Dirican A, Dogan GB. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* [Internet]. 2015;36(12):2221–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2340-9>
  36. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's

- disease. *Lancet Neurol*. 2021 May;20(5):385–97.
37. Wills A-M, Li R, Pérez A, Ren X, Boyd J, Investigators on behalf of the NN-P. Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort. *J Neurol* [Internet]. 2017;264(8):1746–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8562-4>
  38. Kistner A, Lhommée E, Krack P. Mechanisms of Body Weight Fluctuations in Parkinson's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2014;5:84. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00084>
  39. Cersosimo MG, Raina GB, Pellene LA, Micheli FE, Calandra CR, Maiola R. Weight Loss in Parkinson's Disease: The Relationship with Motor Symptoms and Disease Progression. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9642524.
  40. Toth MJ, Fishman PS, Poehlman ET. Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):88–91.
  41. Fagerberg P, Klingelhoefer L, Bottai M, Langlet B, Kyritsis K, Rotter E, et al. Lower Energy Intake among Advanced vs. Early Parkinson's Disease Patients and Healthy Controls in a Clinical Lunch Setting: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020 Jul;12(7).
  42. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn*. 2016 Jun;35(5):551–63.
  43. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2017 Feb 1;35:8–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.024>
  44. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016;22.
  45. Santangelo G, Barone P, Cuoco S, Raimo S, Pezzella D, Picillo M, et al. Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: validation study of Apathy Evaluation Scale. *J Neurol*. 2014 Dec;261(12):2319–28.
  46. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, Esselink RAJ. What a neurologist should

- know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2017 Oct;17(5):359–68.
47. York GK. The history of James Parkinson and his disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017 Oct 15;381:35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.147>
  48. Emre M. *Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease* [Internet]. Oxford University Press; 2015. Available from: <https://books.google.pl/books?id=vezIBQAAQBAJ>
  49. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim*. 2021 Jul;7(1):47.
  50. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav Sci (Basel)* [Internet]. 2021;11(5). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-328X/11/5/74>
  51. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. Vol. 13, *Nature Reviews Neurology*. 2017.
  52. Goldman JG, Holden SK, Litvan I, McKeith I, Stebbins GT, Taylor JP. Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2018;33(4):503–10.
  53. Emre M, Ford PJ, Bilgiç B, Uç EY. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Practical issues and management. *Mov Disord*. 2014;29(5):663–72.
  54. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958–69.
  55. Kalia L V. Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018;46(June 2017):S19–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.023>
  56. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: The norwegian parkwest study. *Neurology*. 2009;



57. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(8).
58. Jones JD, Kuhn TP, Szymkowicz SM. Reverters from PD-MCI to cognitively intact are at risk for future cognitive impairment: Analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Feb;47:3–7.
59. Goldman JG, Vernaleo BA, Camicioli R, Dahodwala N, Dobkin RD, Ellis T, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Park Dis*. 2018;4:19.
60. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S144-8.
61. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*. 2011 May;134(Pt 5):1493–505.
62. Horvath J, Herrmann FR, Burkhard PR, Bouras C, Kövari E. Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Oct;19(10):864–8; discussion 864.
63. Sławek J, Roszmann A, Robowski P, Dubaniewicz M, Sitek EJ, Honczarenko K, et al. The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors. *Neurodegener Dis*. 2013;12(1):1–12.
64. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol*. 2013 Sep;7(2):193–224.
65. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11(2):79–92.
66. Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord*. 2014 Apr;29(5):597–607.
67. Wiczorek D, Sitek EJ, Wójcik J, Sławek J. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona — obraz kliniczny i aktualne kryteria diagnostyczne.

- Pol Przegląd Neurol [Internet]. 2013;9(3):96–104. Available from: [www.ptneuro.pl](http://www.ptneuro.pl)
68. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16–34.
  69. Sitek EJ, Wójcik J, Wieczorek D, Sławek J. Ocena neuropsychologiczna i neuropsychiatryczna w chorobie Parkinsona — specyfika badania i dobór metod diagnostycznych. 2013;105–12.
  70. Wallner R, Senczyszyn A, Budrewicz S, Rymaszewska J. Zaburzenia poznawcze i neuropsychiatryczne w chorobie Parkinsona. *Pol Przegląd Neurol [Internet]*. 2019;15(2):96–105. Available from: [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/PPN.2019.0018](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/PPN.2019.0018)
  71. Getz SJ, Levin B. Cognitive and Neuropsychiatric Features of Early Parkinson's Disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32(7):769–85.
  72. Pfeiffer HC V, Løkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014 May;129(5):307–18.
  73. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr [Internet]*. 1938;108(3):407–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01824101>
  74. P.A. D. The electrical response of the human brain to auditory stimuli. *Am J Physiol*. 1939;(126):475–6.
  75. Remijn GB, Hasuo E, Fujihira H, Morimoto S. An introduction to the measurement of auditory event-related potentials (ERPs). *Acoust Sci Technol*. 2014;35(5):229–42.
  76. Chiappa K.H. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1997.
  77. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2128–48.
  78. Słotwiński K, Zagrajek M. Endogenne potencjały wywołane w zaburzeniach poznawczych. *Pol Przegląd Neurol*. 2012;8(3):114–9.

79. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event-Related Potential. *Int J Med Sci* [Internet]. 2005;2:147–54. Available from: <https://www.medsci.org/v02p0147.htm>
80. Waliszewska-Prosół M, Bładowska J, Budrewicz S, Szaśiadek M, Dziadkowiak E, Ejma M. The evaluation of Hashimoto's thyroiditis with event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy and its relation to cognitive function. *Sci Rep*. 2021 Jan;11(1):2480.
81. Samuel S, Margery B, Joseph Z, R. JE. Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science* (80- ) [Internet]. 1965 Nov 26;150(3700):1187–8. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187>
82. Deecke L. LW. P300 as the resolution of negative cortical DC shifts. *Behav Brain Sci*. 1988;(11):379–81.
83. Verleger R. Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav Brain Sci* [Internet]. 2010/02/04. 1988;11(3):343–56. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/eventrelated-potentials-and-cognition-a-critique-of-the-context-updating-hypothesis-and-an-alternative-interpretation-of-p3/BC76FE6CC70686F47C719C70BC2BDAC1>
84. Schmitt R. Metody psychofizjologiczne w badaniach psychologicznych. Sosnowski T, Zimmer K, editors. Warszawa: PWN; 1993. 101–134 p.
85. Bradley MM, Keil A. Event-Related Potentials (ERPs). In: Ramachandran VSBT-E of HB (Second E, editor. San Diego: Academic Press; 2012. p. 79–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123750006001543>
86. Gordeev SA. The use of endogenous P300 event-related potentials of the brain for assessing cognitive functions in healthy subjects and in clinical practice. *Hum Physiol* [Internet]. 2007;33(2):236–46. Available from: <https://doi.org/10.1134/S0362119707020168>
87. Lai C-L, Lin R-T, Liou L-M, Hsu C-Y, Hsieh H-Y, Liu C-K. The effects of metabolic syndrome and apolipoprotein E4 on cognitive event-related potentials. *Biol Psychol*. 2010 Jan;83(1):56–61.

88. Hünerli D, Emek-Savaş DD, Çavuşoğlu B, Dönmez Çolakoğlu B, Ada E, Yener GG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2019;130(8):1208–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571930450X>
89. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol*. 2020;11:572976.
90. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP. The “swallow tail” appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One*. 2014;9(4):e93814.
91. Chougar L, Pyatigorskaya N, Degos B, Grabli D, Lehericy S. The Role of Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Atypical Parkinsonism. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:665. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00665>
92. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. *Brain*. 1999 Aug;122 ( Pt 8):1421–36.
93. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 2000 Feb;54(3):697–702.
94. Ghadery C, Strafella AP. New Imaging Markers for Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2018;18(5):22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0830-x>
95. Budrewicz S, Koszewicz M, Zimny A, Słotwiński K. Zanik wieloukładowy — algorytm diagnostyczny i możliwości leczenia. *Pol Przegląd Neurol* [Internet]. 2016;12(3):139–45. Available from: [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przegląd\\_neurologiczny/article/view/49738](https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/49738)
96. Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol*

- Basis Dis [Internet]. 2016;1862(5):887–900. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443915003701>
97. Bourdenx M, Dovero S, Engeln M, Bido S, Bastide MF, Duthiel N, et al. Lack of additive role of ageing in nigrostriatal neurodegeneration triggered by  $\alpha$ -synuclein overexpression. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2015;3(1):46. Available from:  
<https://doi.org/10.1186/s40478-015-0222-2>
  98. Imbriani P, D'Angelo V, Platania P, Di Lazzaro G, Scalise S, Salimei C, et al. Ischemic injury precipitates neuronal vulnerability in Parkinson's disease: Insights from PINK1 mouse model study and clinical retrospective data. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2020;74:57–63. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802020300997>
  99. Patel M, Coutinho C, Emsley HCA. Prevalence of radiological and clinical cerebrovascular disease in idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2011;113(10):830–4. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846711001478>
  100. Butt A, Kamtchum-Tatuene J, Khan K, Shuaib A, Jickling GC, Miyasaki JM, et al. White matter hyperintensities in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2021 Jul;426:117481.
  101. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2010;341. Available from: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c3666>
  102. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
  103. Wahlund L-O, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging* [Internet]. 2016/12/21. 2017 Feb;8(1):79–90. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004274>
  104. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time

- sonography. *Neurology*. 1995 Jan;45(1):182–4.
105. Liman J, Bähr M, Kermer P. Transcranial ultrasound in adults and children with movement disorders. *Perspect Med [Internet]*. 2012;1(1):349–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211968X12000101>
  106. Walter U. Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: Update on clinically relevant applications. *Perspect Med [Internet]*. 2012;1(1):334–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211968X12000216>
  107. Yilmaz R, Berg D. Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2018;143:179–212.
  108. Alonso-Canovas A, Tembl Ferrairó JI, Martínez-Torres I, Lopez-Sendon Moreno JL, Parees-Moreno I, Monreal-Laguillo E, et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study. *Parkinsonism Relat Disord [Internet]*. 2019 Nov 1;68:40–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.09.032>
  109. Drepper C, Geißler J, Pastura G, Yilmaz R, Berg D, Romanos M, et al. Transcranial sonography in psychiatry as a potential tool in diagnosis and research. *World J Biol Psychiatry [Internet]*. 2018 Oct 3;19(7):484–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1386325>
  110. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson’s disease. *Mov Disord [Internet]*. 2007 Jan 1;22(1):48–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/mds.21197>
  111. Del Toro Pérez C, Amaya Pascasio L, Arjona Padillo A, Olivares Romero J, Mejías Olmedo MV, Fernández Pérez J, et al. Neurosonological Findings Related to Non-Motor Features of Parkinson’s Disease: A Systematic Review. *Brain Sci [Internet]*. 2021 Jun 11;11(6):776. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208347>
  112. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*. 2002 Jun;59(6):999–1005.
  113. Nowakowska-Kotas M. Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce

- parkinsonizmu. *Pol Przegląd Neurol.* 2015;11(2):51–7.
114. Sitek E, Barczak A, Senderecka M. Zastosowanie jakościowej analizy profilu wykonania skali ACE-III w diagnostyce różnicowej chorób otępiennych. *Aktual Neurol.* 2017;17:34–41.
  115. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Dec;73(6):629–35.
  116. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):644–52.
  117. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561–71.
  118. Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NNW. Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *J Affect Disord.* 2015 Sep;184:216–24.
  119. Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry.* 1980 Dec;41(12 Pt 2):21–4.
  120. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000 Nov;15(6):1221–4.
  121. Visser M, Leentjens AFG, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 May;21(5):668–72.
  122. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000 Jul;15(7):644–9.
  123. McDonald WM, Holtzheimer PE 3rd, Byrd EH. The diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2006 May;8(3):245–55.

124. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology*. 2012 Mar;78(13):998–1006.
125. Hodges JR, Lerner AJ. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In: *Cognitive Screening Instruments* [Internet]. 2017. p. 109–37. Available from: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1050187761>
126. Senderecka M, Zabawa J, Kluj-Kozłowska K, Greń M, Konkkel A, Kuklińska M, et al. Polska wersja skali ACE-III z instrukcją przeprowadzania testu oraz oceniania odpowiedzi. 2015. p. <https://www.sydney.edu.au/brain-mind/resources-for>.
127. Seshadri M, Mazi-Kotwal N. A copyright-free alternative to the mini-mental state examination is needed. Vol. 345, *BMJ (Clinical research ed.)*. England; 2012. p. e8589.
128. Hsieh S, Schubert S, Hoon C, Mioshi E, Hodges JR. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(3–4):242–50.
129. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, Rognoni T, Fernández-Matarrubia M, Moreno-Ramos T, et al. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int psychogeriatrics*. 2017 Jan;29(1):105–13.
130. Berankova D, Janousova E, Mrackova M, Eliasova I, Kostalova M, Skutilova S, et al. Addenbrooke's Cognitive Examination and Individual Domain Cut-Off Scores for Discriminating between Different Cognitive Subtypes of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:579417.
131. Woodman GF. A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Atten Percept Psychophys*. 2010 Nov;72(8):2031–46.
132. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2009 Nov;120(11):1883–908.
133. Sokhadze T, Casanova M, Casanova E, Lamina E, Kelly D, Khachidze I. Event-related Potentials (ERP) in Cognitive Neuroscience Research and Applications.



- NeuroRegulation. 2017;4:14–27.
134. Correa-Jaraba KS, Lindín M, Díaz F. Increased Amplitude of the P3a ERP Component as a Neurocognitive Marker for Differentiating Amnestic Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018;10:19. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2018.00019>
  135. Fruehwirt W, Dorffner G, Roberts S, Gerstgrasser M, Grossegger D, Schmidt R, et al. Associations of event-related brain potentials and Alzheimer’s disease severity: A longitudinal study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jun;92:31–8.
  136. Verleger R. Alterations of ERP Components in Neurodegenerative Diseases. *The Oxford handbook of event-related potential components*. 2012. 593–610 p.
  137. Bosnjak Pasic M, Mikula I, Mikula T, Pasic H, Mioc M. Cognitive Impairment and P300 Changes in Patients with Multiple Sclerosis (P2.148). *Neurology* [Internet]. 2016 Apr 5;86(16 Supplement):P2.148. Available from: [http://n.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/P2.148.abstract](http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.148.abstract)
  138. Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, Park SJ, Kim S. Application of the P300 Event-Related Potential in the Diagnosis of Epilepsy Disorder: A Review. *Sci Pharm* [Internet]. 2018;86(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2218-0532/86/2/10>
  139. Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*. 2009 Jan;18(1):70–3.
  140. Proudfit GH, Bress JN, Foti D, Kujawa A, Klein DN. Depression and Event-related Potentials: Emotional disengagement and reward insensitivity. *Curr Opin Psychol*. 2015 Aug;4:110–3.
  141. Flasbeck V, Enzi B, Andreou C, Juckel G, Mavrogiorgou P. P300 and delay-discounting in obsessive–compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01302-7>
  142. Patrick CJ, Bernat EM, Malone SM, Iacono WG, Krueger RF, McGue M. P300 amplitude as an indicator of externalizing in adolescent males. *Psychophysiology*. 2006 Jan;43(1):84–92.
  143. O’Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related

- potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2004 Jun;53(1):45–55.
144. De Pascalis V, Strippoli E, Riccardi P, Vergari F. Personality, event-related potential (ERP) and heart rate (HR) in emotional word processing. *Pers Individ Dif.* 2004;36(4):873–91.
  145. Miltner WHR, Krieschel S, Gutberlet I. P300-a signature for threat processing in phobic subjects. In: *Psychophysiology. CAMBRIDGE UNIV PRESS 40 WEST 20TH STREET, NEW YORK, NY 10011-4211 USA; 2000.* p. S71–S71.
  146. Santopetro NJ, Brush CJ, Bruchnak A, Klawohn J, Hajcak G. A reduced P300 prospectively predicts increased depressive severity in adults with clinical depression. *Psychophysiology.* 2021 Apr;58(4):e13767.
  147. Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2007 Oct;24(5):405–12.
  148. Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci.* 2008 Nov;9:107.
  149. Bennys K, Rondouin G, Benattar E, Gabelle A, Touchon J. Can event-related potential predict the progression of mild cognitive impairment? *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2011 Dec;28(6):625–32.
  150. Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis G. Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2011 Jul;122(7):1322–6.
  151. Chang Y-S, Chen H-L, Hsu C-Y, Tang S-H, Liu C-K. Parallel improvement of cognitive functions and P300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer’s disease: a case-control study. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2014 Feb;31(1):81–5.
  152. Morrison C, Rabipour S, Knoefel F, Shepard C, Taler V. Auditory Event-Related Potentials in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s disease: A Literature

- Review. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15.
153. Gironell A, García-Sánchez C, Estévez-González A, Boltes A, Kulisevsky J. Usefulness of p300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2005 Aug;22(4):279–84.
  154. Goodin D. Event-Related Potentials. In: Aminoff MJ, editor. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology.* Fifth. Elsevier Inc.; 1999. p. 609–12.
  155. Li X, Shao X, Wang N, Wang T, Chen G, Zhou H. Correlation of auditory event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy measures in mild cognitive impairment. *Brain Res.* 2010 Jul;1346:204–12.
  156. Lai C-L, Lin R-T, Liou L-M, Liu C-K. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2010 Feb;121(2):194–9.
  157. O'Donnell BF, Squires NK, Martz MJ, Chen JR, Phay AJ. Evoked potential changes and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Biol Psychol.* 1987 Feb;24(1):23–37.
  158. Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RH, Crawford JR, Stewart L, Calder SA, et al. Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biol Psychol.* 1992 May;33(1):73–89.
  159. Rumbach L, Tranchant C, Viel JF, Warter JM. Event-related potentials in Parkinson's disease: a 12-month follow-up study. *J Neurol Sci.* 1993 Jun;116(2):148–51.
  160. Takeda M, Tachibana H, Okuda B, Kawabata K, Sugita M. [Event-related potential and visual evoked potential in patients with Parkinson's disease]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1993 May;30(5):363–8.
  161. Bodis-Wollner I, Borod JC, Cicero B, Haywood CS, Raskin S, Mylin L, et al. Modality dependent changes in event-related potentials correlate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1995;9(2–3):197–209.
  162. Aotsuka A, Weate SJ, Drake MEJ, Paulson GW. Event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1996 Jun;36(4):215–20.

163. Tachibana H, Aragane K, Miyata Y, Sugita M. Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1997 Jul;149(1):47–56.
164. Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2005;43(6):967–75.
165. Beste C, Willemsen R, Saft C, Falkenstein M. Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects. *Neuropsychologia.* 2010 Jan;48(2):366–73.
166. Lagopoulos J, Clouston P, Barhamali H, Gordon E, Li WM, Lesley J, et al. Late components of the event-related potentials and their topography in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Mar;13(2):262–7.
167. Kim J, Lee K, Lee E. N100, N200, and P300 Auditory Event-Related Potentials Depending on Handedness and Response Tasks such as Button Pressing and Mental Counting. *Audiol Speech Res [Internet].* 2020 Oct 31;16(4):314–20. Available from: <http://doi.org/10.21848/asr.200059>
168. Gupta N, Sanyal S, Babbar R. Sensory nerve conduction velocity is greater in left handed persons. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2008;52(2):189–92.
169. Prasher D, Findley L. Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: an electrophysiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Jul;54(7):603–9.
170. Pekkonen E, Jousmäki V, Reinikainen K, Partanen J. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 Jul;95(1):47–52.
171. Lagopoulos J, Gordon E, Lim CL, Bahramali H, Morris JG, Clouston P, et al. Automatic processing dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Res.* 1997 Dec;19(6):609–12.
172. Seer C, Lange F, Georgiev D, Jahanshahi M, Kopp B. Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Dec;71:691–714.
173. Hayashi R, Hanyu N, Shindo M, Tamaru F, Yanagisawa N. Event-related potentials,

- reaction time, and cognitive state in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1993;60:429–33.
174. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol.* 1982 Jun;11(6):599–607.
175. Prabhakar S, Syal P, Srivastava T. P300 in newly diagnosed non-dementing Parkinson's disease: effect of dopaminergic drugs. *Neurol India.* 2000 Sep;48(3):239–42.
176. Gerschlager W, Bloem BR, Alesch F, Lang W, Deecke L, Cunnington R. Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001 Apr;248(4):285–9.
177. Chen K-J, Lin R-T, Liu C-K, Tai C-T, Lai C-L. Relationship between event-related potentials and frontal-subcortical dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Oct;12(7):453–8.
178. Gil R, Neau JP, Toullat G, Rivasseau-Jonveaux T, Lefèvre JP. [Parkinson disease and cognitive evoked potentials]. *Rev Neurol (Paris).* 1989;145(3):201–7.
179. Graham JS, Yiannikas C, Gordon E, Coyle S, Morris JG. P300 event-related potentials in de novo Parkinson's disease. *Clin Exp Neurol.* 1990;27:89–98.
180. Hanafusa H, Motomura N, Fukai M. Event-related potentials in senile dementia of Alzheimer's type, multiinfarct dementia and Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1991 Sep;45(3):667–70.
181. Ito J. Somatosensory event-related potentials (ERPs) in patients with different types of dementia. *J Neurol Sci.* 1994 Feb;121(2):139–46.
182. Hayashi R, Hanyu N, Kurashima T, Tokutake T, Yanagisawa N. Relationship between cognitive impairments, event-related potentials, and motor disability scores in patients with Parkinson's disease: 2-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 1996 Sep;141(1–2):45–8.
183. Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgiev D. Event-related potentials in parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. *Int J Psychophysiol Off J*

- Int Organ Psychophysiol. 1997 Jul;27(1):69–78.
184. Raudino F, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1997 Oct;37(7):409–13.
  185. Sohn YH, Kim GW, Huh K, Kim JS. Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1998 Jun;158(1):83–7.
  186. Toda K, Tachibana H, Sugita M, Konishi K. P300 and Reaction Time in Parkinson's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 1993 Jul 1;6(3):131–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/089198879300600301>
  187. Green J, Woodard JL, Sirockman BE, Zakers GO, Maier CL, Green RC, et al. Event-related potential P3 change in mild Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996 Jan;11(1):32–42.
  188. Oishi M, Mochizuki Y, Hara M, Du CM, Takasu T. Effects of intravenous L-dopa on P300 and regional cerebral blood flow in parkinsonism. *Int J Neurosci*. 1996 Mar;85(1–2):147–54.
  189. Stamenovic J. THE CORRELATION BETWEEN NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN EARLY STAGES OF PARKINSON ' S DISEASE. In 2005.
  190. Hautecoeur P, Gallois P, Forzy G, Chatelet P, Choteau P, Dereux JF. [Late auditory evoked potentials in subcortical cognitive deterioration]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(4):293–9.
  191. Bathien N, Wu Y, Rondot P. Visual Event-Related Potentials (ERPs) in Nondemented Parkinson's Disease. In: Ohye C, Kimura M, McKenzie JS, editors. *The Basal Ganglia V* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1996. p. 303–15. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0194-1\\_36](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0194-1_36)
  192. Morita K, Shoji H, Yamamoto H, Nishiura S, Shoji Y, Matuoka T, et al. Characteristics of cognitive function in patients with Parkinson's disease: a comparison with healthy subjects. *Int Congr Ser*. 2005;1278(Complete):344–7.
  193. Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Takahashi T, Suzuki Y, Hasegawa O. Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry. 1999 Oct;67(4):497–503.
194. Kutukcu Y, Marks WJ, Goodin DS, Aminoff MJ. Cerebral accompaniments to simple and choice reaction tasks in Parkinson's disease. *Brain Res [Internet]*. 1998;799(1):1–5. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899398003667>
  195. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689–707.
  196. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Ben A, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349–56.
  197. Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. Vol. 52, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. United Kingdom: BMJ Publishing Group; 1989. p. 338–40.
  198. Stanzione P, Fattapposta F, Giunti P, D'Alessio C, Tagliati M, Affricano C, et al. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;80(5):446–53.
  199. Lukhanina EP, Kapustina MT, Berezetskaya NM, Karaban IN. Reduction of the postexcitatory cortical inhibition upon paired-click auditory stimulation in patients with Parkinson's disease. Vol. 120, *Clinical Neurophysiology*. Lukhanina, E. P.: Department of Brain Physiology, A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, Bogomoletz Street, 4, Kiev, Ukraine, 01024, 24, luh@biph.kiev.ua: Elsevier Science; 2009. p. 1852–8.
  200. Kobayashi Y, Hirata K, Hozumi A, Tanaka H, Arai M, Kaji Y, et al. Influence of the levodopa on frontal lobe dysfunction in patients with de novo Parkinson's disease. *Int Congr Ser*. 2004;1270(Complete):270–4.
  201. Mathis S, Neau J-P, Pluchon C, Fargeau M-N, Karolewicz S, Iljicsov A, et al. Apathy in Parkinson's disease: an electrophysiological study. *Neurol Res Int*.

- 2014;2014:290513.
202. Ruzicka E, Massioui F El, Pillon B, Dubois B, Renault B, Agid Y. Dopaminergic modulation of cognition in Parkinson's disease: the effects of apomorphine. *Med Sci Monit* [Internet]. 1998;4(5):786–96. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/501982>
  203. Bandini F, Pierantozzi M, Bodis-Wollner I. The visuo-cognitive and motor effect of amantadine in non-Caucasian patients with Parkinson's disease. A clinical and electrophysiological study. *J Neural Transm*. 2002;109(1):41–51.
  204. Kovács N, Balas I, Kellenyi L, Janszky J, Feldmann A, Carlos L, et al. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:476–80.
  205. Naskar S, Sood SK, Goyal V. Effect of acute deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 May;16(4):256–60.
  206. Silva Lopes M da, Souza Melo A de, Nóbrega AC. Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Apr;72(4):296–300.
  207. Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Li M, Takahashi T, Suzuki Y, et al. Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, striatonigral degeneration, and Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000 May;247(5):356–63.
  208. Pirtosek Z, Jahanshahi M, Barrett G, Lees AJ. Attention and cognition in bradykinetic-rigid syndromes: an event-related potential study. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):567–73.
  209. Deguchi K, Takeuchi H, Sasaki I, Tsukaguchi M, Touge T, Nishioka M. Impaired novelty P3 potentials in multiple system atrophy--correlation with orthostatic hypotension. *J Neurol Sci*. 2001 Sep;190(1–2):61–7.
  210. Kamitani T, Kuroiwa Y, Wang L, Li M, Suzuki Y, Takahashi T, et al. Visual event-related potential changes in two subtypes of multiple system atrophy, MSA-C and MSA-P. *J Neurol*. 2002 Aug;249(8):975–82.



211. Kamitani T, Kuroiwa Y. Visual event-related potential changes in multiple system atrophy: delayed N2 latency in selective attention to a color task. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Jan;15(1):36–40.
212. Pierrot-Deseilligny C, Turell E, Penet C, Lebrigand D, Pillon B, Chain F, et al. Increased wave P 300 latency in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 May;52(5):656–8.
213. Takeda M, Tachibana H, Okuda B, Kawabata K, Sugita M. Electrophysiological comparison between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998 Jun;100(2):94–8.
214. Kurita A, Murakami M, Takagi S, Matsushima M, Suzuki M. Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2010 Jan;25(2):167–71.
215. Evans JG. Ageing and disease. *Ciba Found Symp.* 1988;134:38–57.
216. Callow LM. Assessing cognitive functioning in older adults and its relationship to quality of life : a thesis presented in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctorate of Clinical Psychology at Massey University, Wellington, New Zealand. In 2013.
217. Selai C. Assessing quality of life in dementia. Vol. 39, *Medical care.* United States; 2001. p. 753–5.
218. Craik FIM. Age-related changes in human memory: Practical consequences. In: *Memory and society: Psychological perspectives.* Craik, Fergus I. M.: Rotman Research Institute of Baycrest Centre, 3560 Bathurst Street, Toronto, ON, Canada, M6A 2E1: Psychology Press; 2006. p. 181–97.
219. Park DC, Polk TA, Mikels JA, Taylor SF, Marshuetz C. Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues Clin Neurosci.* 2001 Sep;3(3):151–65.
220. Matias-Guiu JA, Fernández de Bobadilla R, Escudero G, Pérez-Pérez J, Cortés A, Morenas-Rodríguez E, et al. Validation of the Spanish version of Addenbrooke’s Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Neurologia.* 2015;30(9):545–51.

221. Wang B-R, Ou Z, Gu X-H, Wei C-S, Xu J, Shi J-Q. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Dec;32(12):e173–9.
222. Li X, Yang L, Yin J, Yu N, Ye F. Validation Study of the Chinese Version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for Diagnosing Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia. *J Clin Neurol*. 2019 Jul;15(3):313–20.
223. Pigliautile M, Chiesi F, Stablum F, Rossetti S, Primi C, Chiloiro D, et al. Italian version and normative data of Addenbrooke's Cognitive Examination III. *Int psychogeriatrics*. 2019 Feb;31(2):241–9.
224. Takenoshita S, Terada S, Yoshida H, Yamaguchi M, Yabe M, Imai N, et al. Validation of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment and dementia in Japan. *BMC Geriatr*. 2019 Apr;19(1):123.
225. Elamin M, Holloway G, Bak TH, Pal S. The Utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination Version Three in Early-Onset Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1–2):9–15.
226. Konstantinopoulou E, Kosmidis MH, Ioannidis P, Kiosseoglou G, Karacostas D, Taskos N. Adaptation of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for the Greek population. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):442–7.
227. Kwak YT, Yang Y, Kim GW. Korean Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (K-ACER) for differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 Oct;10(4):295–301.
228. Yoshida H, Terada S, Honda H, Kishimoto Y, Takeda N, Oshima E, et al. Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. *Int psychogeriatrics*. 2012 Jan;24(1):28–37.
229. Carvalho VA, Barbosa MT, Caramelli P. Brazilian version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2010 Mar;23(1):8–13.
230. Dos Santos Kawata KH, Hashimoto R, Nishio Y, Hayashi A, Ogawa N, Kanno S, et al. A Validation Study of the Japanese Version of the Addenbrooke's Cognitive

- Examination-Revised. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):29–37.
231. Jubb MT, Evans JJ. An Investigation of the Utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in the Early Detection of Dementia in Memory Clinic Patients Aged over 75 Years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(3–4):222–32.
232. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2012 Jun 1;18(5):553–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>
233. Bakeberg MC, Gorecki AM, Kenna JE, Jefferson A, Byrnes M, Ghosh S, et al. Differential effects of sex on longitudinal patterns of cognitive decline in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2021 May;268(5):1903–12.
234. Sobreira E, MA P-P, Eckeli A, Sobreira-Neto M, Chagas M, Foss M, et al. Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73:929–33.
235. Velayudhan L, Ryu S-H, Raczek M, Philpot M, Lindesay J, Critchfield M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int psychogeriatrics*. 2014 Aug;26(8):1247–62.
236. Lucza T, Ascherman Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Juhász A, et al. Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination in Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2018;2018:5932028.
237. Sousa NMF, Macedo RC. Relationship between cognitive performance and mobility in patients with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(4):403–9.
238. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Nov;21(11):1078–85.
239. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive

- examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatrics*. 2017;29(8):1345–1353.
240. Garcia- Caballero A, García-Lado I, Hermida JJ, Recimil M, Area R, Manes F, et al. Validation of the Spanish version of the Addenbrooke’s Cognitive Examination in a rural community in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:239–45.
241. Lucza T, Karádi K, Kállai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, et al. Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson’s Disease. *Behav Neurol*. 2015;2015:983606.
242. Rocha MSG, Bassetti EM, Oliveira MO, Kuark RGB, Estevam NM, Brucki SMD. Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised is accurate for detecting dementia in Parkinson’s disease patients with low educational level. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):20–5.
243. Komadina NC, Terpening Z, Huang Y, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Utility and limitations of Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised for detecting mild cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(5):349–57.
244. McColgan P, Evans JR, Breen DP, Mason SL, Barker RA, Williams-Gray CH. Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1173–7.
245. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson’s disease. *Neurology*. 2000 Apr;54(8):1596–602.
246. Anang JBM, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014 Sep;83(14):1253–60.
247. Reyes MA, Perez-Lloret S, Roldan Gerschovich E, Martin ME, Leiguarda R, Merello M. Addenbrooke’s Cognitive Examination validation in Parkinson’s disease. *Eur J Neurol*. 2009 Jan;16(1):142–7.
248. Federico A, Maier A, Vianello G, Mapelli D, Trentin M, Zanette G, et al. Screening for Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease: Comparison of the Italian

- Versions of Three Neuropsychological Tests. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:681976.
249. Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, et al. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2018 Mar;265(3):688–700.
250. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010 Dec;9(12):1200–13.
251. Caillava-Santos F, Margis R, de Mello Rieder CR. Wearing-off in Parkinson's disease: neuropsychological differences between on and off periods. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1175–80.
252. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007 Jun;22(8):1077–92.
253. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012 Jun;46(3):581–9.
254. Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in the Differential Diagnosis of Early Dementias Versus Affective Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2005 Mar 1;13(3):218–26. Available from: <https://doi.org/10.1097/00019442-200503000-00007>
255. Herrera-Pérez E, Custodio N, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Validity of Addenbrooke's Cognitive Examination to Discriminate between Incipient Dementia and Depression in Elderly Patients of a Private Clinic in Lima, Peru. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3(1):333–41.
256. Roca M, Torralva T, López P, Marengo J, Cetkovich M, Manes F. [Differentiating early dementia from major depression with the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination]. *Rev Neurol.* 2008 Mar;46(6):340–3.
257. Stokholm J, Vogel A, Johannsen P, Waldemar G. Validation of the Danish Addenbrooke's Cognitive Examination as a screening test in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(4):361–5.

258. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep;75(12):1062–9.
259. Robben SHM, Slegers MJM, Dautzenberg PLJ, van Bergen FS, ter Bruggen J-P, Rikkert MGMO. Pilot study of a three-step diagnostic pathway for young and old patients with Parkinson's disease dementia: screen, test and then diagnose. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Mar;25(3):258–65.
260. Cao Y, Li G, Xue J, Zhang G, Gao S, Huang Y, et al. Depression and Related Factors in Patients with Parkinson's Disease at High Altitude. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1353–62.
261. Behnke S, Pilotto A, Liepelt-Scarfone I, Yilmaz R, Pausch C, Dieterich S, et al. Third ventricular width assessed by transcranial ultrasound correlates with cognitive performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Sep;66:68–73.
262. Bobrov AE, Kursakov AA. [Clinical polymorphism of depression and cognitive deficit]. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova*. 2014;114(8):19–24.
263. Hancock P, Larner AJ. Clinical utility of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) in memory clinics. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2009;13(3):188–91.
264. Hancock P, Larner AJ. Cornell Scale for Depression in Dementia: clinical utility in a memory clinic. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015 Mar;19(1):71–4.
265. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, Duda JE, Have T Ten, Hurtig HI, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Mar;15(3):226–31.
266. Schapira AH V, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2010 Jun;6(6):309–17.
267. Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*. 2012 May;27(6):720–6.
268. Uemura Y, Nomura T, Inoue Y, Yamawaki M, Yasui K, Nakashima K. Validation of

- the Parkinson's disease sleep scale in Japanese patients: a comparison study using the Pittsburgh Sleep Quality Index, the Epworth Sleepiness Scale and Polysomnography. *J Neurol Sci.* 2009 Dec;287(1–2):36–40.
269. Tse W, Liu Y, Barthlen GM, Hälbig TD, Tolgyesi S V, Gracies J-M, et al. Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Aug;11(5):317–21.
270. Arnaldi D, De Carli F, Picco A, Ferrara M, Accardo J, Bossert I, et al. Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? *Neurobiol Aging.* 2015 Dec;36(12):3300–5.
271. Kim EJ, Baek JH, Shin DJ, Park H-M, Lee Y-B, Park K-H, et al. Correlation of sleep disturbance and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2014 Apr;7(1):13–8.
272. Zhu J, Zhong M, Yan J, Jiang X, Wu Z, Pan Y, et al. Nonmotor Symptoms Affect Sleep Quality in Early-Stage Parkinson's Disease Patients With or Without Cognitive Dysfunction. *Front Neurol.* 2020;11:292.
273. Yang H-J, Kim H-J, Koh S-B, Kim J-S, Ahn T-B, Cheon S-M, et al. Subtypes of Sleep Disturbance in Parkinson's Disease Based on the Cross-Culturally Validated Korean Version of Parkinson's Disease Sleep Scale-2. *J Clin Neurol [Internet].* 2020 Jan;16(1):66–74. Available from: <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.1.66>
274. Kovács N, Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, et al. Independent validation of Parkinson's disease Sleep Scale 2nd version (PDSS-2). *Sleep Biol Rhythms [Internet].* 2016;14(1):63–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41105-015-0024-8>
275. Maeshima S, Itakura T, Komai N, Matsumoto T, Ueyoshi A. Relationships between event-related potentials (P300) and activities of daily living in Parkinson's disease. Vol. 16, *Brain Injury*. Maeshima, Shinichiro: Dept of Physical Medicine & Rehabilitation, Wakayama Medical U, 811-1 Kimiidera, Wakayama, Japan, 641-0012, [maeshima@wakayama-med.ac.jp](mailto:maeshima@wakayama-med.ac.jp); Taylor & Francis; 2002. p. 1–8.
276. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Udaka F. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. *Parkinsonism Relat*

- Disord. 2007 Oct;13(7):394–8.
277. Elwan OH, Baradah OH, Madkour O, Elwan H, Hassan AA, Elwan F, et al. Parkinson's disease, cognition and aging. Clinical, neuropsychological, electrophysiological and cranial computerized tomographic assessment. *J Neurol Sci.* 1996 Nov;143(1–2):64–71.
278. Lukhanina EP, Karaban' IN, Mel'nik NA, Berezetskaya NM. Correlation between the parameters of contingent negative variation and characteristics of variational pulsometry in Parkinsonian patients. *Neurophysiology.* 2008;40(3):204–14.
279. Özmüş G, Yerlikaya D, Gökçeoğlu A, Emek Savaş DD, Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, et al. Demonstration of Early Cognitive Impairment in Parkinson's Disease with Visual P300 Responses. *Noro Psikiyatı Ars.* 2017 Mar;54(1):21–7.
280. Francisco HC, Brigola AG, Ottaviani AC, Dos Santos-Orlandi AA, Orlandi F de S, Fraga FJ, et al. Relationship between cognitive processing, language and verbal fluency among elderly individuals. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(3):299–304.
281. Mäntysalo S, Näätänen R. The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. Vol. 24, *Biological Psychology.* Netherlands: Elsevier Science; 1987. p. 183–95.
282. Fu X, Lu Z, Wang Y, Huang L, Wang X, Zhang H, et al. A Clinical Research Study of Cognitive Dysfunction and Affective Impairment after Isolated Brainstem Stroke. Vol. 9, *Frontiers in aging neuroscience.* 2017. p. 400.
283. Li B-Y, Tang H-D, Chen S-D. Retrieval Deficiency in Brain Activity of Working Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients: A Brain Event-Related Potentials Study. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:54.
284. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain.* 2015 Jun;138(Pt 6):1454–76.
285. Kim GW, Sohn YH, Huh K, Kim JS. Relationship between the auditory P300 and the procedural memory function in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Yonsei Med J.* 1995 Sep;36(4):367–71.
286. Iijima M, Osawa M, Iwata M, Miyazaki A, Tei H. Topographic mapping of P300 and



- frontal cognitive function in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2000;12(3):143–8.
287. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Kimiskidis V, Rossopoulos E, Kazis A. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. *Percept Mot Skills*. 2004 Jun;98(3 Pt 2):1441–8.
288. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
289. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):171–85.
290. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2619–25.
291. Linortner P, McDaniel C, Shahid M, Levine TF, Tian L, Cholerton B, et al. White Matter Hyperintensities Related to Parkinson's Disease Executive Function. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Aug;7(6):629–38.
292. Liu H, Deng B, Xie F, Yang X, Xie Z, Chen Y, et al. The influence of white matter hyperintensity on cognitive impairment in Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Sep;8(9):1917–34.
293. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015 Mar;11(3):157–65.
294. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol*. 2003 May;105(5):415–9.
295. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2011 Apr;7(4):229–36.
296. Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016 Oct;31(10):1518–26.
297. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J stroke*. 2015 May;17(2):94–100.
298. Lee S-J, Kim J-S, Chung S-W, Kim B-S, Ahn K-J, Lee K-S. White matter

- hyperintensities (WMH) are associated with intracranial atherosclerosis rather than extracranial atherosclerosis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):e129-32.
299. Momjian-Mayor I, Baron J-C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke.* 2005 Mar;36(3):567–77.
300. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology.* 2004 Jul;63(2):246–53.
301. Bocti C, Swartz RH, Gao F-Q, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke.* 2005 Oct;36(10):2126–31.
302. Shin J, Choi S, Lee JE, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson’s disease patients according to cognitive status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Mar;83(3):315–21.
303. Park H-E, Park I-S, Oh Y-S, Yang D-W, Lee K-S, Choi H-S, et al. Subcortical whiter matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism. *J Neurol Sci.* 2015;353(1–2):44–8.
304. Lee S-J, Kim J-S, Yoo J-Y, Song I-U, Kim B-S, Jung S-L, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(3):227–33.
305. Veselý B, Rektor I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson’s disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S166-70.
306. Seo SW, Lee J-M, Im K, Park J-S, Kim S-H, Kim ST, et al. Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging.* 2012 Jul;33(7):1156–67.
307. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32(6):1318–22.

308. Erkinjuntti T, Hokkanen L, Sulkava RO, Palo J. The blessed dementia scale as a screening test for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1988;3.
309. Chen HM, Zhang MM, Wang YL. [Association of age-related white matter hyperintensity with brain atrophy and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Nov;100(43):3397–401.
310. Vasconcellos LF, Pereira JS, Adachi M, Greca D, Cruz M, Malak AL, et al. Correlation of MRI Visual Scales with Neuropsychological Profile in Mild Cognitive Impairment of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2017;2017:7380102.
311. Ten Harmsen BL, van Rumund A, Aerts MB, Bergkamp MI, Esselink RAJ, Richard E, et al. Clinical correlates of cerebral white matter abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Apr;49:28–33.
312. Ahluwalia I, Rao G, Ponangi C, Reddy M. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Dementia: The Neuroimaging Correlates. *Indian J Priv Psychiatry*. 2019;13:48–51.
313. Hashem A, Gomaa M, Osama O. White matter hyperintensities in elderly patients with late and early-onset depression: comparative study. 2018.
314. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK, Alves G, Bronnick KS, et al. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb;26(2):297–301.
315. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2006 Apr;253(4):448–54.
316. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 2003 Aug;61(4):487–92.
317. Jokinen P, Scheinin N, Aalto S, Någren K, Savisto N, Parkkola R, et al. [(11)C]PIB-, [(18)F]FDG-PET and MRI imaging in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Dec;16(10):666–70.
318. Pavese N. PET studies in Parkinson's disease motor and cognitive dysfunction.

- Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2012;18:S96–9. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802011700311>
319. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, Wolk DA, Doshi J, Xie SX, et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*. 2012 Jan;135(Pt 1):170–80.
  320. Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca-Salas C, Lamet I, Arbizu J, González Redondo R, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1767–77.
  321. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1258–64.
  322. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord*. 2014 Apr;29(5):608–21.
  323. Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2015 Jan;23(1):23–37.
  324. Bouwmans AEP, Leentjens AFG, Mess WH, Weber WEJ. Abnormal Echogenicity of the Substantia Nigra, Raphe Nuclei, and Third-Ventricle Width as Markers of Cognitive Impairment in Parkinsonian Disorders: A Cross-Sectional Study. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:4058580.
  325. Meyer JS, Huang J, Chowdhury MH. MRI confirms mild cognitive impairments prodromal for Alzheimer's, vascular and Parkinson-Lewy body dementias. *J Neurol Sci*. 2007 Jun;257(1–2):97–104.

## 10. Spis rycin i tabel zamieszczony w tekście

<b>Rycina 1.</b> Wynik badania ERP u 75-letniej kobiety (B.P.) z chorobą Parkinsona .....	47
<b>Rycina 2.</b> Wynik badania ERP u zdrowego 52-letniego mężczyzny (K.J.) .....	47
<b>Rycina 3.</b> Wykresy przedstawiające latencje fali N200 i P300 w odprowadzeniach Fz, Cz i Pz w grupie chorych i kontrolnej .....	48
<b>Rycina 4.</b> Wykresy przedstawiające amplitudy fali N200 i P300 w odprowadzeniach Fz, Cz i Pz w grupie chorych i kontrolnej .....	49
<b>Rycina 5.</b> Wykres przedstawiający stopień zaawansowania zmian naczyniopochodnych w skali Fazekasa .....	63
<b>Rycina 6.</b> Wynik sumaryczny ACE-III a predyktory: wiek i PC1 .....	67
<b>Rycina 7.</b> Wynik ACE-III w domenie pamięci a predyktory: wiek i PC1 .....	67
<b>Rycina 8.</b> Wynik ACE-III w domenie fluencji a predyktory: wiek i PC1 .....	67

<b>Tabela 1.</b> Algorytm diagnostyczny w chorobie Parkinsona z zastosowaniem kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank .....	15
<b>Tabela 2.</b> Kryteria diagnostyczne MDS-PD.....	16
<b>Tabela 3.</b> Charakterystyka skali ACE-III .....	40
<b>Tabela 4.</b> Ładunki czynnikowe i wyjaśniana wariancja zmiennej PC1 w analizie składowych głównych (PCA, Varimax rotation) .....	43
<b>Tabela 5.</b> Ogólna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej .....	44
<b>Tabela 6.</b> Szczegółowa charakterystyka grupy chorych .....	45
<b>Tabela 7.</b> Wyniki w skali ACE-III w grupie z PD i kontrolnej .....	46
<b>Tabela 8.</b> Charakterystyka elektrofizjologiczna grupy z PD i kontrolnej z wykorzystaniem ERPs .....	50
<b>Tabela 9.</b> Zależność wyniku ACE-III od wieku .....	51
<b>Tabela 10.</b> Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu nauki .....	52
<b>Tabela 11.</b> Zależność wyniku w skali ACE-III od czasu trwania choroby Parkinsona .....	53
<b>Tabela 12.</b> Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania choroby ocenianego w zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra .....	54
<b>Tabela 13.</b> Zależność wyniku w skali ACE-III od stopnia zaawansowania choroby ocenianego w skali MDS-UPDRS .....	55
<b>Tabela 14.</b> Zależność wyniku w skali ACE-III od LEDD .....	56
<b>Tabela 15.</b> Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianego w skali BDI .....	57
<b>Tabela 16.</b> Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń nastroju ocenianego w skali HAMD .....	58
<b>Tabela 17.</b> Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skali PDSS .....	59
<b>Tabela 18.</b> Zależność wyniku w skali ACE III od stopnia nasilenia zaburzeń snu ocenianych za pomocą skali PDSS-2 .....	60
<b>Tabela 19.</b> Zależność wyniku w skali ACE III i latencji fali N200 .....	61
<b>Tabela 20.</b> Zależność wyniku w skali ACE III i latencji fali P300 .....	62
<b>Tabela 21.</b> Stopień zaawansowania zmian naczyniopochodnych oceniany w skali Fazekasa w grupie z PD .....	63
<b>Tabela 22.</b> Wynik w skali ACE III a stopień zaawansowania zmian naczyniopochodnych w MRI mózgowia ocenianych w skali Fazekasa .....	64

<b>Tabela 23.</b> Szerokość komory III w grupie z PD .....	64
<b>Tabela 24.</b> Zależność wyniku w skali ACE III od szerokości komory trzeciej .....	65