

**Медицински Университет – София**  
**Катедра по неврология**  
**Ръководител: Акад. проф. д-р Л. Трайков, д.м.н.**

---

**д-р Мария Иванова Петрова, дм**

**Клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и  
неврофизиологични маркери за ранна диагноза при заболявания с  
двигателни нарушения**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертация за присъждане на научна степен  
“ДОКТОР НА НАУКИТЕ”**

### **ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ:**

1. Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, д.м.н.
2. Проф. д-р Стефка Годорова Янчева, д.м.н.
3. Доц. д-р Николай Лазаров Топалов, д.м.

Дисертационният труд съдържа 516 страници, включващи 98 таблици и 11 фигури.  
Книгописът включва 973 заглавия, от които 10 на кирилица и 963 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на Катедрата по неврология на Медицински Университет-София на 21.01.2020 год.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 22.04.2020г. от 14:00 часа, в учебната зала на Клиниката по нервни болести, УМБАЛ“Александровска“, пред научно жури в състав:

1. Акад. проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, д.м.н.
2. Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, д.м.н.
3. Проф. д-р Иван Николаев Стайков, д.м.
4. Проф. д-р Красимир Розенов Генов, д.м.н.
5. Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, д.м.н.
6. Доц. д-р Иво Радославов Райчев, д.м.
7. Доц. д-р Николай Лазаров Топалов, д.м.

### **Използвани съкращения:**

- БА - болест на Алцхаймер
- БП - болест на Паркинсон
- БП-Д - деменция при болест на Паркинсон
- БП-ЛКН – болест на Паркинсон с леко когнитивно нарушение
- ДСП - дългосрочна памет
- ДТЛ - деменция с телца на Леви
- ЕТ – есенциален тремор
- ЕТ-ЛКН – есенциален тремор с леко когнитивно нарушение
- ЕТ-Д – есенциален тремор с деменция
- КБД – кортикобазална дегенерация
- КСП - краткосрочна памет
- КТ - компютърна томография
- ЛКН - леко когнитивно нарушение
- МКБ - международна класификация на болестите
- МРТ - магнитно резонансна томография
- МСА – мултисистемна атрофия
- ПСП – прогресивна супрануклеарна парализа
- AACD - Aging-associated cognitive decline
- CDR - Clinical Dementia Rating
- CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease
- DRS - Dementia rating scale
- DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 4th edition
- MCI - Mild Cognitive Impairment
- MDS - Movement Disorder Society
- PET - Positron emission tomography
- SD – Standart deviation
- SPECT - Single photon emission computerized tomography
- WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale

## I. Въведение

Есенциалният тремор (ЕТ) е сред най-често срещаните неврологични заболявания, като болестността е над 9,0% при индивиди над 60-годишна възраст и нараства с възрастта.

Проучвания през последните години сочат, че до 50% от ЕТ пациентите развиват леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) и около 10% развиват деменция (ЕТ-Д). Появата на когнитивните нарушения още на стадий на леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) оказва значимо влияние върху ежедневно функциониране на пациентите с ЕТ и нещо повече, резултатите от когнитивните тестове са по-добри предиктори за функционалната инвалидизация отколкото тежестта на тремора.

Ранното разпознаване и целенасоченото лечение на когнитивните нарушения и деменцията при ЕТ би било от съществено значение за подобрене на функционалното състояние на пациентите с това социално значимо заболяване. Необходимостта от когнитивна оценка също е от значение, имайки предвид вероятната хетерогенна етиология на когнитивните дефицити при ЕТ, като се предполага, че пациентите с различни когнитивни профили могат да имат различна прогноза.

Използването на конвенционални диагностични критерии дава възможност за сравнително лесно разпознаване на дементно болните, когато дементният синдром е ясно проявен. За да може обаче да се постигне ефикасно лечение или да се говори за профилактично въздействие, деменцията трябва да бъде разпозната максимално рано. При есенциалния тремор този диагностичен процес е допълнително затруднен от: липсата на утвърдени специфични диагностични критерии за леко когнитивно нарушение и деменция, както и от използването в голяма част от случаите само на недостатъчно сензитивни скали за глобална оценка като MMSE.

Данните от проучванията в последните години красноречиво сочат, че познаването на профила на когнитивните нарушения е решителен елемент от диагностичния процес и в разсъжденията върху естествения ход и прогнозата на болните. При ЕТ прегледът на литературата показва, че деменцията при ЕТ е по-вероятно да се развие при пациенти с леки нарушения в когнитивните тестове аналогично на риска за развитие на БА при пациенти с ЛКН. Проведените до момента изследвания върху различни аспекти на профила на тези ранни и леки когнитивни нарушения при недементни пациенти с ЕТ са твърде оскъдни и противоречиви, което възпрепятства цялостната оценка на състоянието.

Прецизирането на когнитивния профил при ЕТ-Д, особено в ранните стадии на дементния синдром, е затруднено поради факта, че голямата част от проведените до момента проучвания са основно върху нехомогенни групи, включващи както дементни, така и недементни пациенти или такива в различен стадий на дементния синдром.

В допълнение на невропсихологичния профил редица проучвания също насочват вниманието към възможни асоциации на определени демографски (възраст) и клинични (моторни и поведенчески) фактори и когнитивните нарушения при пациенти с ЕТ, които все още не са добре изяснени. Тази допълнителна информация би била от особена практическа стойност за изработването на оптимален диагностичен и терапевтичен подход към тези болни. Всичко това налага задълбочено невропсихологично и клинично изследване на различните фази на когнитивно нарушение между нормално стареене и ранната деменция при пациенти с есенциален тремор с оглед създаване на критерии за клинична и невропсихологична диагноза на лекото когнитивно нарушение и деменцията при ЕТ.

Болестта на Паркинсон е второто най-често невродегенеративно заболяване със социална цена над 15 милиарда долара (2010-коригирана) на година за САЩ, Златният стандарт за диагнозата болест на Паркинсон (БП) се базира на аутопсионни данни за невронална загуба в субстанция nigra и наличието на телца на Леви като патологични маркери за заболяването. БП клинично се характеризира с голямо разнообразие от моторни и немоторни симптоми. През последните години се работи много в насока установяването на маркери за продромната фаза на БП, като през настоящата година се публикува нова актуализирана версия на тези MDS изследователски критерии за продромна БП с оглед ранното разпознаване на БП сред популация с повишен риск за развитие на заболяването. Тези маркери обаче в голямата си част не биха могли да допринесат съществено в диференцирането на БП от сродни заболявания. Използването на наличните до момента клинични диагностични критерии за диагноза БП, особено в началния стадий на клинична проява водят до погрешна диагноза на до 25% от БП пациентите. В диференциално диагностичен план на БП на преден план излиза есенциалния тремор и заболяванията от групата на паркинсон плюс синдромите.

В допълнение, ефективната терапия при болестта на Паркинсон във всички стадии на заболяването изисква индивидуален персонализиран подход, особено с прогресията на заболяването. През 2018 г. се публикуваха нови по-прецизни консенсусни критерии за диагноза на напреднала болест на Паркинсон, като тези критерии ни дават възможност за по-ранно и точно диагностициране на пациентите с напреднала БП. Това от своя страна предоставя добра възможност за търсенето на допълнително обективни клинични, невроизобразяващи и неврофизиологични прогностични маркери за заболяването.

Резултатите от обзора на литературата, макар и противоречиви насочват, че някои клинични, невроизобразяващи (123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN)) и неврофизиологични (зрителни, слухови и соматосензорни предизвикани потенциали) резултати биха могли да са потенциални допълнителни диагностични и прогностични маркери за БП и сродни заболявания. Установяването на такива прогностични маркери, би дало допълнителна възможност за максимално ранна диагноза и прогноза на напредналата БП. Това би довело до възможност за последващо ранно оптимизиране на текущо лечение и/или обмисляне на опции

за лечение на напреднал стадий на БП. Това вероятно ще доведе до подобряване на качеството на живот на пациента и така също би довело до увереност в болногледача, че за пациента се прави всичко възможно.

## **II. Цел, хипотеза и задачи**

Основната **цел** на настоящата работа е да се проучат комплексно клинично, невропсихологично и инструментално пациенти с болест на Паркинсон, есенциален тремор и сродни заболявания с двигателни нарушения с оглед определяне на клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и неврофизиологични маркери за ранна диагноза и прогноза при тези заболявания.

**Прегледът на литературата и събраните предварителни данни позволиха да се формират следните хипотези:**

- 1 Съществуване на леко когнитивно нарушение при есенциален тремор както при болестта на Алцхаймер, така и при болестта на Паркинсон.
2. Наличие на специфичен профил на лекото когнитивно нарушение при есенциален тремор, обусловен от особеностите на подлежащите лезии и различен от този при лекото когнитивно нарушение, предшественик на болест на Алцхаймер и лекото когнитивно нарушение при болестта на Паркинсон.
3. Прогресията на когнитивния дефицит с последващо развитие на лек дементен синдром при есенциалния тремор е обвързана както с качествени, така и с количествени промени в когнитивния профил.
4. Базирайки се на данните от литературата предполагахме наличието на връзка между прогресията на когнитивните нарушения и нарастването на продължителността на тремора при недементни ЕТ пациенти с начало на заболяването преди 65-годишна възраст, подобна на връзката на когнитивните нарушения с началото на заболяването след 65-годишна възраст.
5. Данните от литературата също така насочват, че появата на апатия при ЕТ, подобно на други невродегенеративни заболявания, не е системно асоциирана с депресията. Базирайки се данните от проучванията върху болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и болест на Хънтингтън предполагахме наличието на връзка между нарушенията в някои аспекти на когницията и появата на изолирана апатия, без депресия при недементни пациенти с есенциален тремор.
6. Наличие на връзка между нарушенията в различни аспекти на когницията, депресивните симптоми и тежестта на тремора при недементни пациенти с есенциален тремор.
7. Данните от литературата сочат висока сензитивност на DAT SCAN по отношение на БП диагнозата, като DAT изобразяването е в състояние да разграничи БП пациентите от нормални субекти дори и в ранния, включително и премоторния стадий на заболяването. Предполага се също, че DatScan би могла да играе роля в прогнозата на БП, макар и тази връзка между DatScan изображението и прогресията на заболяването до момента да не е напълно изяснена.

8. Редица невроизобразяващи и невропатологични изследвания съобщават за наличието на подгрупа ЕТ пациенти с наличието на невропатологични и невроизобразяващи маркери за БП, като тези ЕТ пациенти развиват БП (ЕТ+БП) във времето, докато останалата по-голяма група от ЕТ пациентите няма да развият БП през своя живот. Следователно може да се предположи, че ЕТ+БП представлява специфична БП-подгрупа, която би могла да има не само различна клинична изява от ЕТ и БП, но също така и различна прогресия.

9. Проведените през последните години проучвания насочват, че DAT изобразяването и специфичния невропсихологичен профил биха могли да допринесат за диференцирането на болестта на Паркинсон от групата на Паркинсон плюс синдромите, и по-специално от Деменцията с телца на Леви още в най-ранния стадий, макар че това не е напълно изяснено.

10. Нарушенията в зрителната, слуховата и соматосензорната сетивност се съобщават като немоторни симптоми още в ранните стадии при болестта на Паркинсон, като тези нарушения биха могли да са налице и в предклиничните стадии на заболяването. Би могло да се предположи също така и наличието на връзка между прогресията на тези немоторни нарушения и напредването на болестта на Паркинсон като цяло.

11. В диференциалната диагноза на БП, особено в случаите дебютиращи с тремор, на първо място е есенциалният тремор (ЕТ). Клинични проучвания и при двете заболявания съобщават за развитието на немоторни зрителни и слухови нарушения още в ранни стадии и на двете заболявания, с водещи ранни предимно зрителни нарушения при БП и предимно слухови при ЕТ. Би могло да се предположи, че прилагането на неврофизиологични методи, като предизвиканите потенциали за оценка на нарушенията в тези немоторни симптоми, би могло да допринесе допълнително в ранното диференциране на тези две често срещани двигателни заболявания.

**За постигане на поставените цели и верифициране на основните хипотези е необходимо да се решат следните задачи:**

1. Изясняване на когнитивния синдром при рискови пациенти с ЕТ и ЛКН.
2. Прецизиране на когнитивния профил в най-ранния стадий на деменция при ЕТ и установяване на най-ранните когнитивни дефицити и последователността на тяхната поява в различните когнитивни области при развитието им до деменция.
3. Определяне на влиянието на продължителността на тремора върху когнитивните функции при група недементни пациенти с ЕТ и начало на заболяването преди 65-годишна възраст.
4. Определяне на влиянието на появата на изолирана апатията и депресивните симптоми върху когнитивните функции при групи недементни пациенти с ЕТ;

5. Сравнително изследване на резултатите от 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) при БП пациенти с ранен и напреднал стадий на заболяването с оглед търсенето на невроизобразяващи маркери за прогресия на заболяването.
6. Изследва връзката на потенциалните невроизобразяващи маркери с демографските и клиничните (моторни и немоторни) характеристики на изследваните БП пациенти.
7. Сравнително 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN), невропсихологично и клинично изследване на пациенти с „чист“ ЕТ, „чиста“ БП и ЕТ+БП.
8. Сравнително 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) изследване на групи пациенти в ранен стадий на БП и ДТЛ.
9. Сравнително невропсихологично и клинично изследване на две групи ДТЛ пациенти с много лека и лека деменция и група пациенти с начална БП-Д, с оглед търсенето на маркери за прогресията на ДТЛ в най-ранния стадий на дементния синдром и разграничаването му от пациенти с БП-Д;
10. Сравнително изследване на резултатите от късолатентните (зрителни и слухови и соматосензорни) предизвикани потенциали при недементни ЕТ и БП пациенти с оглед търсенето на потенциални неврофизиологични маркери за ранна диагноза и диференцирането на двете заболявания.
11. Изследване на възможните връзки на потенциалните неврофизиологични маркери с клиничните (моторни и немоторни) прояви при ЕТ и БП.

### **III. Методики и Контингент**

#### **1. Методики**

##### **1.1. Клиничен метод**

В настоящото проучване диагностичният алгоритъм при болните включва подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, невропсихологично изследване, лабораторни изследвания и компютърна томография (КТ) или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка, както и 123I-IOFLUPANE еднофотонната емисионна томография (DATSCAN) при ЕТ пациентите с паркинсонизъм (ЕТ+БП).

Анамнезата за медицински, неврологични и психиатрични проблеми е получена от болния, членове на семейството му (съпруг/а или деца) или други лица, които се грижат за него. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, серумни електролити и глюкоза, показатели за функционално състояние на чернодробната и бъбречната функции, хормонално изследване на щитовидна жлеза, VDRL, серумна концентрация на витамин В12 и фолиева киселина и ЕКГ. За определяне на продължителността на заболяването се използва информация от болния и от придружаващата медицинска документация.

## **1.2. Скали за оценка на общ когнитивен капацитет, справяне с ежедневните дейности и стадиране на тежестта на когнитивния дефицит.**

Оценката на ежедневните дейности включва: способностите за управление на личните финанси, използване на телефон, справяне с всички нужди при пазаруване, използване на обществен транспорт, вземане на лекарства и справяне в социални ситуации. Тя се основава на интервюто с пациентите и техните обгрижващи. Относителният принос на двигателните спрямо когнитивните нарушения върху изпълненията на ежедневните дейности се определя от изследвания по време на интервюто. Влиянието на когнитивните увреждания върху ежедневния живот се счита за значително, когато пациентът показва влошаване на повече от една ежедневна активност.

При всички участници в проучването са прилагани и следните скринингови скали за оценка на общ когнитивен капацитет: Mini Mental State Examination (MMSE) и Mini Mental Parkinson (MMP). С цел класиране на пациентите в една от предвидените за проучването групи е използвана диагностична невропсихологична батерия – Mattis Dementia Rating Scale.

## **1.3 Невропсихологична батерия**

Когнитивните функции при всички болни, както и при групата от здрави контроли, бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Невропсихологичната батерия включва тестове за изследване на следните когнитивни области: краткосрочна (digit span forward) и дългосрочна памет (Free and Cued Selective Remining Test), внимание/екзекутивни функции (digit span – backward, Trail Making Test част А и В, Stroop test, Modified Card Sorting Test), реч (вербална флуидност, Boston Naming Test), конструктивен праксис (тест с копиране на дву/триизмерни фигури и тест с два пресечени пентагона) и зрително-пространствени умения (Clock Drawing Test).

## **1.4. Скали оценка на други немоторни симптоми и качество на живот**

В настоящото проучване са включени и следните скали за оценка на качество на живот и други немоторни симптоми: депресия (Geriatric Depression Scale и Beck Depression Inventory II), апатия (Apathy scale), дневна сънливост (Epworth sleepiness scale), импулсивно и компулсивно поведение (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD–Rating Scale), и други (PDQ 39, NMSS).

## **1.5. Скали за оценка на моторните симптоми**

За оценка на моторните симптоми при пациентите с есенциален тремор е използвана Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS). Тежестта на паркинсонизма при пациентите е оценяван посредством Моторната подскала на Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) и скалата на Hoehn & Yahr за оценка стадия на заболяването.

### **1.6. 123I-IOFLUPANE еднофотонната емисионна томография (DATSCAN)**

Изследването с е проведено в Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ "Александровска" на хибридна томографска гама камера Siemens Symbia T2, снабдена с нискоенергиен с висока разделителна способност колиматор, по съответен протокол приблизително 3-4 часа след инжектиране на 185 MBq 123 I DaTSCAN. Регистрационната програма включва генериране на 120 образа, всеки с продължителност от 22 сек. при ротация на детектора на 360 гр.

Анализът на данните от 123I-IOFLUPANE SPECT включва визуална и полуколичествена оценка на натрупването на радиофармацевтика чрез избор на зони на интерес (ROI), съответно две, обхващащи зоната на левия и десния стриатум, а третата и четвъртата – част от лявата и дясната окципитална област. Изчислени са съотношения, отразяващи натрупването на радиофармацевтика в левия и десния стриатум. Количествената оценка включва определяне на съответни индекси за натрупването на радиофармацевтика в левия и десния стриатум.

### **1.7. Късолатентни предизвикани потенциали**

Изследванията на патерн зрителните предизвикани потенциали (п-ЗПП), мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (мсСПП) и соматосензорните предизвикани потенциали (ССПП) са проведени на апарат "Neuroack μ МEB-9102/9104 Nihon Kohden".

### **1.8. Статистически методи**

Дескриптивната статистика е описана със средни стойности и стандартни отклонения (SD). Разликите между групите във възрастта, образованието и резултатите от невропсихологичните тестове при две групи пациенти са оценявани с помощта на Student's t-test и съответно при сравняване на резултатите на 3 и повече групи са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите се анализират post-hoc две по две с Bonferroni анализ ( $p < 0.05$ ). В случаите, при които се установява статистически значима разлика между групите при някой от основните клинични параметри, като например образователния ценз, пол, възраст и тежест на заболяването, е провеждан ковариентен анализ (ANCOVA).

За изследване на качествени променливи (например пол) се използва  $\chi^2$  тест и Fisher's exact тест при необходимост. При сравнителния анализ на ДТЛ групите, когнитивните променливи във всяка една когнитивна област, които бяха значително различни между двете ДТЛ групи бяха включени като независими променливи в последващ multivariate logistic regression model, използвайки диагнозата като зависима променлива.

Когнитивните променливи, които са значително свързани с диагнозата при бивариатния анализ на групите пациенти с БП-Д и ДТЛ, бяха включени също като независими променливи в

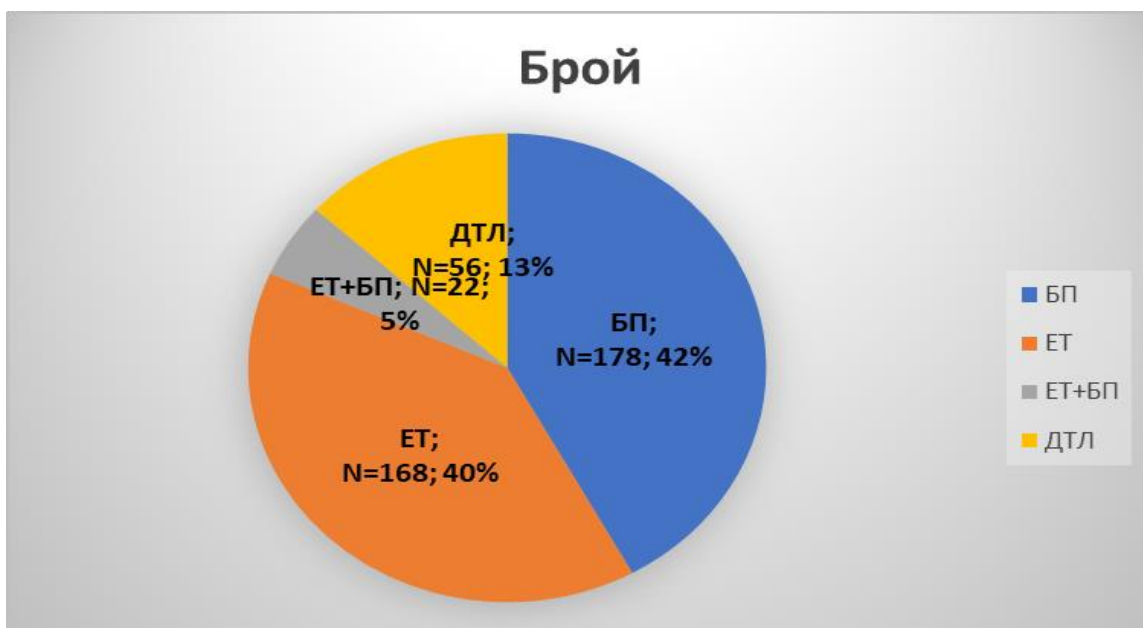
последващ мултивариационен логистичен регресионен модел, използвайки диагнозата като зависима вариабилна. Коефициентите на корелация на Pearson бяха изчислени при определени групи ЕТ пациенти между някои невропсихологични тестове и общата оценка на TRS.

## 2. Контингент

Лицата в проучването са подбирани сред амбулаторно болни с паркинсонов синдром и/или тремор, консултирани в МБАЛ "Александровска", Неврологична клиника, също така и сред болни в по-напреднал стадий на заболяването, хоспитализирани за лечение и проследяване, както и по време на теренни проучвания из страната.

Всички участващи в това проучване пациенти са с начало на заболяването след 20-годишна възраст и нито един от тях не е претърпявал неврохирургична операция за облекчаване на моторните симптоми. При всички пациенти с данни за двигателни флуктуации невропсихологичното изследване е проведено в оп фазата (обичайно около 1 час след приема на антипаркинсонова терапия). Нито един от пациентите с флуктуация в съзнанието не е тестван в период на епизодично объркване.

На фигура 1 е представено разпределението по основни групи общо на всички пациентите, участващи в проучването.



Фигура 1: Всички участващи в проучването пациенти, разпределени по основни групи.

В проучването участват общо 424 пациенти, от които 168 пациенти с ЕТ, 178 пациенти с БП, 22 пациенти с ЕТ+БП и 56 пациенти с Деменция с телца на Леви (ДТЛ).

## **2.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ГРУПИТЕ ПАЦИЕНТИ**

### **2.1.1. Критерии за диагноза на есенциален тремор**

Пациентите с есенциален тремор участващи в проучването покриват MDS критерии за ЕТ за класически есенциален тремор от 1998 год.

В допълнение пациентите в настоящото проучване отговарят и на следните критерии: Продължителност на заболяването  $\geq 3$  години; Да имат поне една оценка от  $\geq 2$  т. на спирала на Архимед от Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS).

#### **2.1.1.1 Критерии за диагноза на ЕТ пациенти с леко когнитивно нарушение**

Диагнозата ЕТ-ЛКН е поставена с помощта на диагностични критерии, предложени специално за целта на това проучване.

Болните с ЕТ-ЛКН отговарят на международните критерии за ЛКН от 2001 год., като в точка последна е прибавено, че тези пациенти не страдат от друго неврологично, психиатрично или соматично заболяване освен есенциален тремор. Допълнителни данни за субективни нарушения в която и да е област на когницията са подкрепящи за диагнозата, но не и задължителни. С тези промени критерии добиват следния вид:

(а) оплаквания от нарушения в която и да е когнитивна област, които се потвърждават и от друго лице; (б) нормални ежедневни дейности; (в) нормален когнитивен капацитет; (г) документирано нарушение в която и да е когнитивна област; (д) липса на деменция.

За първоначалната скринингова оценка на отделните когнитивни области при поставяне на диагнозата се използват следните скали: за вниманието/екзекутивните функции се използват данните от подтестовете за внимание, инициация и концептуализация на DRS; за паметта – паметовата подскала на DRS; за конструктивните умения – конструктивната подскала на теста и за оценка на езиковите умения – данните от категориалната вербалната флуидност (супермаркет).

#### **2.1.1.2. Критерии за диагностицирането на ЕТ пациенти с деменция**

Болните с ЕТ-Д отговарят на Diagnostic and Statistical Manual, 4th Edition (DSM-IV) criteria за деменция като с оглед включването само на пациенти с много лек дементен синдром допълнително изискване е пациентите да са с MMSE > 24/30.

### **2.1.2. Критерии за диагноза на пациенти с есенциален тремор и болест на Паркинсон**

Диагнозата есенциален тремор и болест на Паркинсон (ЕТ+БП) е поставена съгласно Фекете и Янкович от 2011 год. при пациенти, които са покрили MDS критерии за ЕТ за класически есенциален тремор с продължителност от минимум 5 години преди

диагностицирането с БП съгласно UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria. В допълнение при всички ЕТ+БП пациенти е провеждан 123I-IOFLUPANE еднофотонната емисионна томография (DATSCAN), като част от диагностичния план.

### **2.1.3. Критерии за диагностициране на пациентите с болест на Паркинсон**

Диагнозата болест на Паркинсон е поставена въз основа на критериите за болестта, предложени от UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria.

#### **2.1.3.1. Критерии за диагностицирането на БП пациенти с деменция**

Диагнозата БП-Д бе поставена въз основа на диагностичните критерии, предложени от Movement Disorder Society (MDS) от 2007 год. и адаптирани на български език. Всички болни покриват критериите за вероятна БП-Д и са с много лека степен на деменция (MMSE $\geq$ 24).

#### **2.1.3.2. Критерии за напреднал стадий на болест на Паркинсон**

Разделянето на БП пациентите на групи с ранна и напреднала болест на Паркинсон е на базата на публикувания през 2018 г. консенсус от специалисти по двигателни заболявания за определянето на клинични индикатори за диагностика и терапия на напреднала болест на Паркинсон (Delphi панел) от 2018.

### **2.1.4. Критерии за диагноза на деменция с телца на Леви**

Диагнозата ДТЛ се поставя въз основа на критериите на консорциума за ДТЛ от 2005 год. Критерии за много лека и лека деменция с телца на Леви:

-Много лека ДТЛ: Критерии за клинично вероятна ДТЛ съгласно критериите на консорциума за ДТЛ (McKeith et al., 2005) и MMSE резултат равен или по-висок от 24/30.

-Лека ДТЛ: Критерии за клинично вероятна ДТЛ съгласно критериите на консорциума за ДТЛ от 2005 год. и MMSE резултат между 20-23/30.

Всички пациенти с ДТЛ, изследвани в това проучване, са имали паркинсонизъм към момента на изследването, което също се изискваше за включване в проучването.

#### IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

### 1. СРАВНИТЕЛНО НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ МЕЖДУ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР ПАЦИЕНТИ С ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ И ДЕМЕНЦИЯ В НАЧАЛЕН СТАДИЙ

Целта на настоящото проучване е определяне на специфичните различия в когнитивния профил между пациентите с есенциален тремор и леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) и тези с много лека деменция (ЕТ-Д) с оглед определянето на най-ранните невропсихологични маркери за развитието на деменция при есенциален тремор (ЕТ).

#### 1.1. РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възраст и образователен ценз. Анализът post-hoc (Bonferroni тест,  $p < 0,05$ ) на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка (MMSE, DRS) не установява значими разлики между двете ЕТ групи болни, но резултатите са значимо по-ниски от тези на здравите контроли. По отношение на продължителността и тежестта на двигателния дефицит не се наблюдават значими разлики между двете групи пациенти. Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции и реч при групите са представени в таблица 1.

Таблица 1: Резултати от тестовете за внимание/екзекутивни функции и реч

	Контроли (n=32)	ЕТ-ЛКН(n=34)	ЕТ-Д(n=22)
Digit span (forward)	6,1 (0,9) <sup>c, d</sup>	5,0 (0,7)	4,9 (0,6)
Digit span(backward)	4,7 (0,8) <sup>c, d</sup>	3,6 (0,6)	3,2 (0,8)
Trail Making test -A	49,3 (10,0) <sup>d</sup>	70,1 (23,8)	101,5 (52,0)
Trail Making test -B	118,4 (39,0) <sup>c, d</sup>	203,6 (68,4) <sup>b</sup>	274,4 (71,0)
MCST (бр. категории)	5,9 (0,3) <sup>c, d</sup>	4,7 (1,5) <sup>b</sup>	3,1 (1,7)
Stroop test 3 (бр. грешки)	1,0 (1,0) <sup>d</sup>	1,4 (1,9) <sup>b</sup>	4,0 (2,5)
Boston Naming Test	14,8 (0,4)	14,1 (1,4)	13,8 (1,8)
Семантична флуидност	22,5 (3,6) <sup>c, d</sup>	17,6 (4,2)	14,8 (2,6)
Литерална флуидност	13,0 (3,1) <sup>c, d</sup>	8,5 (3,2)	7,4 (2,8)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD; ЕТ-ЛКН – ЕТ пациенти с леко когнитивно нарушение; ЕТ-Д – ЕТ пациенти с деменция; b – ЕТ-ЛКН в сравнение с ЕТ-Д; c – контроли в сравнение с ЕТ-ЛКН; d – контроли в сравнение с ЕТ-Д; MCST = Modified Card Sorting Test;

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове с изключение на Stroop тест част 1. По три от изследваните показатели, digit span backward, ТМТ-В и MCST (брой категории), ЕТ-ЛКН пациентите показват значимо по-лоши резултати в сравнение с контролните лица. Post-hoc анализът показва, че пациентите с ЕТ-Д са със значимо по-ниски резултати при всички тези тестове в сравнение с контролните лица. В допълнение в три от тестовете (ТМТ-В, MCST и Stroop test 3 грешки) ЕТ-Д.по-казват и значимо по-ниски резултати спрямо контролите. По отношение на теста за назоваване (BNT) анализът на данните показва сравними резултати между трите групи лица. При тестовете, оценяващи вербалната флуидност (категориална и литерална) ЕТ-Д пациентите показват сходни на ЕТ-ЛКН пациентите резултати, като двете групи показват значимо по-ниски резултати в сравнение със здравите контроли. При теста за оценка на краткосрочна памет (digit span forward - цифров обхват в прав ред; таблица 1) post-hoc анализът показва значително нарушение и при двете групи болни с ЕТ-ЛКН и с ЕТ-Д в сравнение с контролите.

Таблица 2: Резултати от краткосрочна и вербална епизодична памет (FCSRT).

	Контроли	ЕТ-ЛКН	ЕТ-Д
Digit span (forward)	6,1 (0,9) <sup>c, d</sup>	5,0 (0,7)	4,9 (0,6)
Св Пр (брой)	27,6 (3,5) <sup>d</sup>	25,2 (5,5) <sup>b</sup>	17,0 (5,6)
Общо Пр (брой)	45,6 (1,0) <sup>d</sup>	45,0 (2,4) <sup>b</sup>	38,2 (4,7)
Разпознаване	15,9 (0,3)	15,8 (0,4)	15,6 (0,7)
Фалшиво разпознаване	0,0 (0,0) <sup>d</sup>	0,2 (0,4)	0,5 (0,7)
Св Отд (брой)	11,3 (1,8) <sup>d</sup>	10,3 (2,1) <sup>b</sup>	6,8 (4,3)
Общо Отд (брой)	15,8 (0,6) <sup>d</sup>	15,2 (1,2) <sup>b</sup>	13,8 (2,0)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. ЕТ- есенциален тремор; ЕТ-ЛКН – ЕТ пациенти с леко когнитивно нарушение; ЕТ-Д – ЕТ пациенти с деменция; b – ЕТ-ЛКН в сравнение с ЕТ-Д; c – контроли в сравнение с ЕТ-ЛКН; d – контроли в сравнение с ЕТ-Д; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне;

При изследване на дългосрочната вербална епизодична памет (FCSRT; таблица 2) post-hoc анализът показва, че ЕТ-Д пациентите имат значимо по-ниски стойности за свободното

непосредствено и отдалечено припомняне на FCSRT в сравнение с контролната група и ЕТ-ЛКН пациентите, които от своя страна показват сходни резултати. Улесненото припомняне при ЕТ-Д болни значимо подобрява общото припомняне. Разпознаването е сходно при двете групи пациенти с ЕТ и съпоставимо с тези на контролните лица. При все това обаче ЕТ-Д болните показват по-голям брой фалшиви разпознавания в сравнение със здравите лица, докато ЕТ-ЛКН показват резултати, сходни на контролите.

По отношение на тестовете за оценка на конструктивни (конструиране, пентагон) и зрително-пространствени умения (CDT) *post-hoc* анализът показва сравними резултати и при трите изследвани групи лица.

## 1.2. ДИСКУСИЯ

Основните данни от проведеното проучване сочат, че изследваните от нас пациенти с ЕТ-ЛКН демонстрират невропсихологичен профил с водещи нарушения само в някои аспекти на внимание и екзекутивни функции. Появата на леко когнитивно нарушение при ЕТ води до най-тежко засягане в насоченото и разпределеното селективно внимание (цифров обхват в обратен ред, ТМТ-В), както и в когнитивната подвижност (*set shifting*) (MCST и ТМТ-В). В допълнение, ЕТ-ЛКН показват и значими нарушения в краткосрочната памет (цифров обхват в прав ред) и вербалната флуидност (литерална и семантична). Нарушенията във вербалната флуидност се приема, че отразяват отчасти и дефицитите в екзекутивното търсене и процесите на извличане. Подлежащите механизми на нарушенията при ЕТ обаче не са напълно изяснени. Балсинг и колеги (Bhalsing, K. et al., 2014) установяват корелация между нарушенията в екзекутивните функции и работната памет с промените в десния среден фронтален гирус, десния цингулум, двустранно предните таламични радиации, двустранно горния лонгитудинален фасцикулус, ляв унцинатен фасцикулус и двустранно церебелума (заден лоб). Предходни изследвания насочват към извода, че всяка една от тези области играе важна роля в екзекутивните функции (Sasson, E. et al., 2013).

При сравняване на когнитивния профил на ЕТ-ЛКН пациентите и тези в стадий на много лек дементен синдром се наблюдава задълбочаване на дефицитите в някои аспекти на внимание/екзекутивни функции, както и развитието на нови в областта на паметта. В областта на внимание/екзекутивни функции появата на много лек дементен синдром при ЕТ води до допълнително значимо влошаване в насоченото и разпределеното селективно внимание (ТМТ-А, ТМТ-В и Stroop тест), когнитивната подвижност (*set shifting*) (MCST и ТМТ-В), както и в чувствителността към интерферентния ефект на Stroop теста. В областта на епизодичната памет ЕТ-Д пациентите показват съществено нарушение в свободното припомняне, съчетано с по-добро улеснено припомняне и съхранено разпознаване. Така оформеният профил на паметовия дефицит е типично наблюдаван при лица с нарушения в извличането (Petrova, M. et al., 2010). В допълнение обаче ЕТ-Д пациентите показват значимо по-голям брой фалшиви разпознавания,

което насочва и към макар по-леки допълнителни нарушения в кодирането на информацията (Petrova, M. et al., 2012). Редица проучвания при ЕТ пациенти също така сочат както за дефицити в извличането, така и за нарушения в съхранението на складираната информация (Collins, K. et al., 2017). Дефицитите в разпознаването се свързват с хипокампадна дисфункция като кардинална черта на БА (Beyer, M. et al., 2013). Наличието на тези когнитивни дефицити в подгрупа от ЕТ пациенти е в съответствие с данните от епидемиологични проучвания при ЕТ за повишен риск от развитие на БА при ЕТ (Benito-Leon, J. et al., 2011). Нещо повече, при невропатологично изследване на 40 недементни ЕТ пациенти (т.е. без клинично изявена деменция или патологична диагноза за БА) в сравнение с 32 здрави контроли Пан и колеги установяват също по-голямо натрупване на неврофибрилерни дегенерации в мозъците на недементните ЕТ пациенти в сравнение с контролите (Pan, J. et al., 2014).

В допълнение, в настоящото проучване не установяваме значима връзка между тежестта на тремора и прогресията на когнитивните дефицити от стадия на леко когнитивно нарушение към лек дементен синдром при ЕТ. Петроса и колеги също наблюдават дисоциация на ефектите на дълбоката мозъчна стимулация върху вербалната флуидност от една страна и моторните симптоми от друга страна, което предполага сегрегация на церебело-таламо-кортикалните пътища за моторен контрол и когнитивни функции, което се предполага и от други автори (Pedrosa, D. et al., 2014; Stoodley, C., Schmahmann, J. et al., 2009).

В заключение в настоящото проучване установяваме, че при ЕТ-ЛКН се появяват дефицити в някои аспекти на вниманието и екзекутивните функции. Последващото задълбочаване на общия когнитивен дефицит до стадий на много лек дементен синдром вероятно е следствие от задълбочаването на дефицитите, наблюдавани при ЕТ-ЛКН, и от развитието на нови в областта на епизодичната памет. Резултатите от нашето проучване насочват към необходимостта от много по-комплексно когнитивно изследване, фокусирано върху екзекутивните и паметовите процеси за ранно откриване на леките когнитивни нарушения и деменция при ЕТ. Необходими са и повече проспективни проучвания, за да се изясни лонгитодиналния ход на ранните когнитивни промени при ЕТ.

## **2. ВРЪЗКА МЕЖДУ ВЪЗРАСТТА НА НАЧАЛО, ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО И КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР**

Целта на настоящото проучване е да се изследва връзката между когнитивните нарушения и продължителността на тремора при недементни ЕТ пациенти (без данни за депресия и апатия) с начало на заболяването преди 65-годишна възраст.

Нашата хипотеза е, че с напредване на заболяването, включително и при пациентите с ранно начало на тремора, ще настъпи задълбочаване на нарушенията в някои аспекти на

когнитивните функции. За тази цел ние провеждаме подробно невропсихологично изследване на група от недементни ЕТ пациенти с начало на тремора под 65 години, разделени на две подгрупи според продължителността на заболяването (с по-дълга или по-къса продължителност, която е определена от общата средна продължителност на ЕТ групата като цяло, която е 11 години), като резултатите са сравнени с тези на контролна група от здрави лица.

## 2.1 РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между трите групи по отношение на възрастта и образователния ценз. Анализът post-hoc (Bonferroni тест,  $p < 0,05$ ) на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка установява при MMSE значимо по-ниски резултати и при двете групи пациенти с ЕТ в сравнение със здравите контроли, докато при DRS само ЕТ+ДП пациентите показват значимо по-ниски резултати в сравнение както спрямо здравите лица, така и спрямо ЕТ+КП. Пациентите с ЕТ+ДП също така показват и значимо по-голяма тежест на тремора в сравнение с ЕТ+КП пациентите.

Таблица 3: Резултати от тестове за внимание/екзекутивни функции и реч

	ЕТ+КП (n=50)	ЕТ+ДП (n=28)	Контроли (n=20)
Digit span (backward)	4,0 (0,8)	3,9 (0,8)	5,0 (0,7) <sup>c, d</sup>
Trail Making test-A	51,4 (19,5)	61,7 (22,4)	45,0 (15,2) <sup>d</sup>
Trail Making test-B	134,5 (48,9) <sup>b</sup>	185,4 (56,7)	118,7 (30,9) <sup>d</sup>
Modified Card Sorting Test (бп)	5,1 (1,2)	4,9 (1,4)	6,0 (0,0) <sup>c, d</sup>
Boston Naming Test	14,8 (0,4)	14,3 (1,4)	14,6 (0,5)
Литерална флуидност	11,1 (4,0)	8,9 (3,7)	13,8 (3,2) <sup>d</sup>
Семантична флуидност	19,7 (3,8)	19,4 (5,2)	22,4 (4,8)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. ЕТ- есенциален тремор; ЕТ+КП – ЕТ пациенти с по-къса продължителност на заболяването; ЕТ+ДП – ЕТ пациенти с по-дълга продължителност на заболяването; b – ЕТ+КП в сравнение с ЕТ+ДП; c – контроли в сравнение с ЕТ+КП; d – контроли в сравнение с ЕТ+ДП;

Резултатите от подробното невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции и реч при групите са представени в таблица 3. Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при digit span forward, digit span backward, TMT-A, TMT-B и MCST. По отношение на digit span backward и MCST двете групи пациенти показват сходни резултати, но значително по-ниски от тези на контролните лица. При TMT-A и

ТМТ-В тестовете обаче ЕТ+ДП показват значимо по-ниски резултати спрямо здравите контроли, докато ЕТ+КП показват резултати, сходни с тези на контролите. В допълнение, при ТМТ-В теста ЕТ+ДП пациентите показват значимо по-ниски резултати и спрямо ЕТ+КП пациентите.

При теста за изследване на краткосрочна памет (digit span forward) и двете групи пациенти показват сравними резултати, но значимо по-ниски от тези на контролните лица.

По отношение на BNT и категориалната вербална флуидност анализът на данните не показва значима разлика между трите групи. При теста за оценка на литерална вербална флуидност анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект, като ЕТ+ДП показват значимо по-ниски резултати от здравите контроли, докато ЕТ+КП показват резултати, сходни със здравите контроли.

При изследване на вербалната епизодична памет посредством Free and Cued Selective Reminding Test post-hoc анализът не показва значими междугрупови разлики между ЕТ+КП, ЕТ+ДП и контролните лица.

По отношение на тестовете за оценка на конструктивни и зрително-пространствени умения (CDT) post-hoc анализът също показва сравними резултати и при трите изследвани групи лица.

При изследване на корелациите между тежестта на тремора, измерена посредством TRS, и изпълнението на тестовете за внимание/екзекутивни функции не се установяват никакви значими корелации при ЕТ+КП пациентите. За разлика от тях при ЕТ+ДП пациентите се установяват значими корелации между тежестта на тремора и литералната вербална флуидност ( $p=0,031$ ) и Stroop test part 3 ( $p=0,009$ ).

## 2.2. ДИСКУСИЯ

Редица проучвания през последните години установяват, че ЕТ пациентите с начало на тремора след 65 години са с повишен риск за развитието на когнитивни нарушения и деменция (Benito-León, J. et al., 2006; Benito-Leon, J. et al., 2011; Bermejo-Pareja, F. et al., 2007; Louis, E.D. et al., 2010; Thawani, S.P. et al., 2009), докато ЕТ пациентите с начало на тремора под 65 години показват сходни на здравите лица резултати (Benito-Leon, J. et al., 2011), макар и тези асоциации да не са системно наблюдавани (Louis, E.D. 2010; Sánchez-Ferro, A. et al., 2017). В настоящото проучване установяваме, че недементните ЕТ пациенти с начало на тремора преди 65 години показват нарушения в някои аспекти на внимание и екзекутивни функции, като е налице връзка между продължителността на заболяването и когнитивни нарушения при тези пациенти. Възможни причини за несъответствията в наблюдавания профил на ЕТ пациентите с по-ранно начало на тремора биха могли да е включването в някои проучвания на когнитивно хетерогенна група пациенти, липсата на оценка на афективните симптоми (като апатия и депресия) при подбора на пациентите, както и прилагането единствено на скали за обща

когнитивна оценка и липсата на оценка на отделните когнитивни области. В настоящото проучване ние сме включили само недементни ЕТ, пациенти без данни за апатия и/или депресия, при които е използвана първоначално задълбочена скринингова когнитивна оценка, с последващо подробно невропсихологично изследване.

В настоящото проучване също така установяваме, че нарушенията в когнитивните функции при недементните ЕТ пациенти са ограничени само в областите на внимание и екзекутивни функции при относително съхранение в другите области на когницията. При ЕТ пациентите с начало под 65-годишна възраст и по-къса продължителност на заболяването установяваме само дискретни нарушения в насоченото селективно внимание (*digit span backward*), краткосрочната памет (*digit span forward*), концептуализацията и когнитивната подвижност (*set shifting*) (MCST). С напредване на заболяването се наблюдава задълбочаване на нарушенията във вниманието с обхващане и на други аспекти на екзекутивните функции (ТМТ-А и ТМТ-В), но без обхващането на други когнитивни области. В допълнение, ЕТ пациентите с по-голяма продължителност на заболяването показват и диспропорционално нарушение във вербалната флуидност със засягане на литералната флуидност при относителна съхраненост на семантичната флуидност. Нарушенията във вербалната флуидност, които отчасти отразяват дефицитите в екзекутивното търсене и процесите на извличане, са добре описани при ЕТ (Sánchez-Ferro, A. et al., 2017; Sinoff, G. & Badarny, S., 2014). В подкрепа на връзката между продължителността на заболяването и задълбочаване на когнитивните дефицити при недементни ЕТ пациенти са и данните на Колинс и колеги (Collins, K. et al., 2017), които съобщават за нарастване на процента на ЕТ пациентите с леко когнитивно нарушение с нарастване на продължителността на заболяването.

В настоящото проучване също така установяваме връзка между влошаването в някои аспекти на екзекутивните функции и тежестта на тремора само в групата ЕТ пациенти с по-голяма продължителност на заболяването, но не и при ЕТ пациентите с по-малка продължителност на заболяването, т.е. връзка между по-голямата продължителност на тремора, неговата тежест и задълбочаването на дизекзекутивните нарушения. Редица други автори също съобщават за корелация между тежестта на тремора и общия когнитивен дефицит и/или нарушенията в отделни когнитивни области (Kim, J.S. et al., 2010; Louis, E.D. et al., 2012; Ozen Varut, V. et al., 2013; Sahin, H.A. et al., 2006). На базата на тези резултати би могло да се предполага наличието на връзка между задълбочаването на когнитивните и моторни черти при ЕТ с по-ранно начало на заболяването при напредване на заболяването. Наличието на връзка предполага, че двете състояния споделят общ подлежащ патологичен процес, който би могъл да е свързан със структурни промени в бялото и сивото мозъчно вещество на церебелума.

В заключение, в настоящото проучване установяваме, че недементните ЕТ пациенти с начало на тремора преди 65 години показват нарушения в някои аспекти на внимание и

екзекутивни функции, като е налице връзка между продължителността на заболяването и задълбочаването на дефицитите в екзекутивните функции при тези пациенти. В допълнение, ние също така установяваме връзка между по-голямата продължителност на тремора, неговата тежест и задълбочаването на дизекзекутивните нарушения.

### **3. ВРЪЗКА МЕЖДУ АПАТИЯТА, ТЕЖЕСТТА НА ТРЕМОРА И КОГНИТИВНИТЕ ДЕФИЦИТИ ПРИ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР**

Целта на настоящото проучване е да се изследва връзката между когнитивните нарушения и апатията при недементни недепресивни ЕТ пациенти. Допълнителен интерес представлява изследването на възможната връзка между тежестта на тремора, когнитивните функции и наличието на апатия при недементни и недепресивни ЕТ пациенти. Ние предполагахме, че когнитивните промени, асоциирани с апатията при ЕТ пациенти биха могли да са различни от тези при другите неврологични заболявания поради разликите в етиологията и специфичните моторни нарушения, които биха могли да модифицират експресията.

#### **3.1. РЕЗУЛТАТИ**

Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между трите групи по отношение на възрастта и образователния ценз, както и между ЕТ групите по отношение на възрастта на начало и продължителността на тремора. Анализът *post-hoc* (Bonferroni тест,  $p < 0,05$ ) на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка установява при DRS значимо по-ниски резултати и при двете групи пациенти с ЕТ в сравнение със здравите контроли, докато при MMSE само ЕТ+А пациентите показват значимо по-ниски резултати в сравнение със здравите лица, докато резултатите на ЕТ-А пациентите са сравними с тези на здравите лица. Пациентите с ЕТ+А също така показват и значимо по-голяма тежест на тремора в сравнение с ЕТ-А пациентите.

Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции, реч и краткосрочната памет при групите са представени в таблица 4. Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове. По отношение на всички използвани тестове за внимание и екзекутивни функции ЕТ+А пациентите показват значимо по-ниски резултати спрямо здравите контроли, докато ЕТ-А пациентите показват резултати, сходни на тези на здравите контроли. В допълнение ЕТ+А пациентите показват значимо по-ниски резултати и спрямо ЕТ-А пациентите в TMT-B, Stroop тест (втора част) и MCST. При теста за изследване на краткосрочна памет (digit span forward) и двете групи пациенти показват сравними резултати, но значимо по-ниски от тези на контролните лица.

Таблица 4: Резултати от внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

	Контроли	ЕТ-А	ЕТ+А
Digit span (forward)	6,1 (0,8) <sup>c, d</sup>	5,3 (0,7)	5,0 (1,1)
Digit span(backward)	4,9 (0,8) <sup>d</sup>	4,3 (0,7)	3,9 (1,0)
Trail Making test -A	47,7 (13,4) <sup>d</sup>	56,8 (19,0)	69,4(27,2)
Trail Making test -B	118,5 (33,7) <sup>d</sup>	126,3(43,0) <sup>b</sup>	211,0(95,6)
Modified Card Sorting Test	6,0 (0,2) <sup>d</sup>	5,5 (0,5) <sup>b</sup>	4,3 (1,7)
Stroop test 1	81,6 (12,6) <sup>d</sup>	78,0 (15,0)	62,9 (11,1)
Stroop test 2	61,6 (10,6) <sup>d</sup>	60,7 (12,8) <sup>b</sup>	45,9 (8,3)
Stroop test 3	33,6 (6,1) <sup>d</sup>	33,3 (9,7)	25,6 (8,9)
Boston Naming Test	14,7 (0,4)	14,7 (0,7)	14,1 (1,4)
Литерална флуидност	13,4 (3,1) <sup>d</sup>	7,8 (3,8)	11,5 (3,4)
Категориална флуидност	22,7 (4,2) <sup>d</sup>	21,0 (4,3)	15,6 (3,3)

b – ЕТ-А в сравнение с ЕТ+А; c – контроли в сравнение с ЕТ-А; d – контроли спрямо ЕТ+А;

По отношение на теста за назоваване (BNT) анализът на данните не показва значима разлика между трите групи. При тестовете за оценка на вербалната флуидност (категориална и литерална флуидност) анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект и при двата теста. По отношение както на литералната, така и на категориалната вербална флуидност ЕТ+А пациентите имат значимо по-ниски резултати в сравнение със здравите контроли, докато ЕТ-А нямат значими различия със здравите лица.

Таблица 5: Резултати от Free and Cued Selective Reminding Test

	Контроли	ЕТ-А	ЕТ+А
Св Пр (брой)	28,1 (3,8) <sup>d</sup>	27,5 (4,8)	23,9 (4,0)
Общо Пр (брой)	45,9 (1,0)	46,0 (2,5)	46,0 (1,6)
Разпознаване	15,9 (0,2)	16,0 (0,0)	15,9 (0,3)
Св Отд (брой)	11,6 (2,1) <sup>d</sup>	10,2 (2,2)	9,4 (1,3)
Общо Отд (брой)	15,8 (0,4) <sup>d</sup>	15,6 (0,5)	15,1 (1,1)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. b – ЕТ-А в сравнение с ЕТ+А; c – контроли в сравнение с ЕТ-А; d – контроли в сравнение с ЕТ+А; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне;

Резултатите от теста за изследване на епизодична памет Free and Cued Selective Reminding Test са представени на таблица 5. При изследване на вербалната епизодична памет post-hoc анализът показва значително по-ниски резултати в свободното (непосредствено и отдалечено) и общото отдалечено припомняне при ET+A пациентите в сравнение с контролните лица. Не се установяват значими разлики между трите групи в общото непосредствено припомняне и разпознаването.

По отношение на тестовете за оценка на конструктивни и зрително-пространствени умения (CDT) post-hoc анализът показва сравними резултати и при трите изследвани групи лица. При изследване на корелациите между тежестта на тремора, измерена посредством TRS, и изпълнението на невропсихологичните тестове не се установяват никакви значими корелации при ET-A пациентите. За разлика от тях при ET+A пациентите се установяват значими корелации между тежестта на тремора и разпознаването на FCSRT ( $p=0,005$ ) Stroop test part 3 ( $p=0,035$ ).

### **3.2. ДИСКУСИЯ**

В настоящото проучване ние установяваме връзка между апатия и когнитивни нарушения при недементни и недепресивни ET пациенти. Тази асоциация е фокусирана върху вниманието, ексекутивните функции и извличането от епизодична памет. Нашите данни също така предполагат наличието на връзка между тежестта на тремора, когнитивните функции и апатията.

Резултатите от подробното невропсихологично изследване на изследваните от нас ET пациенти подкрепят съществуването на връзка между апатията и специфични когнитивни области като внимание, ексекутивни функции и епизодична памет. Някои автори предполагат, че когнитивните дефицити, асоциирани с апатия, биха могли да се дължат на брадифрения, която се дефинира като забавеност на когнитивната обработка (Mayeux, R. et al., 1987). Това предполага, че апатията при ET би трябвало да оказва влияние само върху задачи, чието изпълнение е времево обвързано. Това обаче не е наблюдавано точно при нашата група пациенти, тъй като ET пациентите с апатия показват нарушения и в MCST и свободното припомняне на FCSRT, задачи без времеви ограничения. При изследваните от нас ET пациенти с апатия нарушенията в областите внимание и ексекутивни функции са най-значими при TMT-B, MCST и Stroop тест. В тези тестове пациентите с апатия показват значимо по-ниски резултати не само спрямо здравите контроли, но и спрямо ET пациентите без апатия. Това насочва към извода, че появата на апатия при ET води до най-тежко засягане на когнитивната подвижност (setshifting) (MCST и TMT-B) и чувствителност към интерферентния ефект на Stroop теста и в малко по-малка степен, но също значимо, и в другите сфери на вниманието и ексекутивните функции. В допълнение ET пациентите с апатия показват също съществено

нарушение в свободното припомняне, съчетано с подобро улеснено припомняне и разпознаване при относително малък брой грешки и фалшиво положителни разпознавания. Така оформеният профил на паметовия дефицит е типично наблюдаван при лица с нарушения в извличането, т.е. в екзекутивния компонент на паметовите процеси (Petrova, M. et al., 2012). ЕТ групата с апатия показва нарушения и в някои от езиковите тестове. Дисфункция се наблюдава в задачите за вербална флуидност (литерална и категориална), в които се приема да е въввлечен значим екзекутивен компонент, но не и в назоваването, когнитивна функция с относително ниско екзекутивно натоварване (Hodges, J.R. et al., 1995).

Нашите резултати за наличието на асоциация между апатията и когнитивните функции при ЕТ са в съответствие с други проучвания при пациенти с двигателни и дегенеративни заболявания (Baudic, S. et al., 2006; Kuzis, G. et al., 1999; Santangelo, G. et al., 2018; Starkstein, S. et al., 1992). Наблюдаваните от нас връзки на апатията предимно с вниманието/екзекутивните функции и извличането от епизодичната памет са близки до тези на данните при БП и хорей на Хънтингтън.

В настоящото проучване ние също така установяваме връзка между влошаване в някои области на когницията и тежестта на тремора само в групата ЕТ пациенти с апатия, но не и при ЕТ пациентите без апатия. Нарушенията в когницията обхващат инхибиторния контрол на екзекутивните функции (Stroop тест част 3) и кодирането на епизодичната памет (разпознаване на FCSRT). Асоциацията на моторните нарушения и когнитивните нарушения при ЕТ пациентите с апатия би могла да предполага, че тези пациенти са по-влошени в сравнение с тези без апатия поради по-напредналия стадий на заболяването. В настоящото проучване, обаче, ние не установяваме значима разлика в продължителността на заболяването между двете групи пациенти, което не подкрепя последната хипотеза. Друго възможно обяснение за връзката между когнитивните и моторни нарушения при апатичните пациенти е, че тази асоциация би могла да е причинена от нарушения в общи мозъчни региони или невронални мрежи (т.е. да произтичат от общ процес). Понастоящем не е установен подлежащ процес за развитието на апатия при ЕТ. Базирайки се на резултатите от нашето проучване бихме могли да предполагаме наличието на нарушения във връзките между малък мозък, базални ганглии и префронтална кора. Натрупването на данни в бъдеще от функционални невроизобразяващи изследвания и проспективни проучвания с последваща патоанатомична верификация би изяснило допълнително връзката между появата на апатия и тежестта на когнитивните нарушения и тремора в хода на заболяването, както и възможните подлежащи патологични процеси.

В заключение, в настоящото проучване установяваме, че появата на апатия при недементни и недепресивни ЕТ пациенти е обвързана със задълбочаване на когнитивните дефицити в областите на внимание, екзекутивни функции и извличане от епизодична памет. В

допълнение установяваме връзка между тежестта на тремора, когнитивните функции и апатията. Необходими са големи проспективни проучвания, за да се изясни лонгитодиналният ход на когнитивните нарушения при недементните и недепресивни ЕТ пациенти с и без апатия с оглед определяне на риска от последваща деменция.

#### 4. ВРЪЗКА МЕЖДУ ДЕПРЕСИЯТА, ТЕЖЕСТТА НА ТРЕМОРА И КОГНИТИВНИТЕ ДЕФИЦИТИ ПРИ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Целта на настоящото проучване е изследване на евентуалната връзка между депресията и когнитивните и моторни дефицити при недементни ЕТ пациенти посредством сравнение на когнитивния профил между недепресивни и депресивни недементни ЕТ пациенти съпоставени със здрави контролни лица, като ще бъде оценено и влиянието на тежестта на тремора между двете групи пациенти.

##### 4.1. РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от вариационния анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта и образователния ценз. Не се отчитат също така разлики във възрастта на началото, продължителността и тежестта на тремора между двете групи пациенти. Анализът post-hoc на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка (MMSE, DRS) установява значимо по-ниски резултати и при двете групи ЕТ пациенти в сравнение с контролите. Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции, реч и краткосрочната памет при групите са представени в таблица 6.

Таблица 6: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции, реч и краткосрочна памет

	Контроли (n=36)	ЕТ (n=32)	депЕТ (n=40)
Digit span (forward)	6,1 (0,8) <sup>c, d</sup>	5,3 (0,9)	5,1 (0,9)
Digit span(backward)	4,9 (0,8) <sup>c, d</sup>	4,1 (0,9)	4,1 (0,9)
ТМТА	47,7 (13,4) <sup>d</sup>	50,7 (20,1) <sup>b</sup>	65,1(19,2)
ТМТ-В	118,5 (33,7) <sup>d</sup>	155,5(66,5)	178,0(70,8)
MCST	5,5 (0,9) <sup>d</sup>	4,6 (1,3) <sup>b</sup>	6,0 (1,7)
Stroop test 1	81,6 (12,6) <sup>d</sup>	80,3 (13,7)	71,0 (12,6)
BNT	14,7 (0,4)	14,9 (0,4)	14,3 (1,3)
Литерална флуидност	13,4 (3,1) <sup>c, d</sup>	8,8 (3,7)	10,6 (3,4)
Категориална флуидност	22,7 (4,2) <sup>d</sup>	20,4 (4,7)	19,7 (4,2)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. ЕТ-ЕТ без депресия; депЕТ-ЕТ с депресия; b – ЕТ в сравнение с депЕТ; c – контроли в сравнение с ЕТ; d – контроли в сравнение с депЕТ; TMT = Trail Making test; MCST = Modified Card Sorting Test; BNT = Boston Naming Test;

По отношение на ТМТ-А и В, Stroop тест (първа част) и MCST се наблюдават значими по-ниски резултати при ЕТ пациентите с депресия в сравнение със здравите лица. ЕТ пациентите с депресия показват също така и значимо по-ниски резултати в ТМТ-А и MCST и спрямо ЕТ без депресия. В останалите тестове за внимание/екзекутивни функции (digit span

backward, digit span forward и Stroop тест – трета част) двете групи пациенти показват сходна успеваемост, но значимо по-ниска от тази на здравите контроли. По отношение на теста за назоваване (BNT) анализът на данните не показва значима разлика между трите групи. По отношение на категориалната вербална флуидност пациентите с ЕТ и депресия показват значимо по-ниски резултати в сравнение със здравите контроли, докато ЕТ без депресия не показват значими различия със здравите лица. При теста за литералната вербална флуидност и двете групи пациенти показват сходна успеваемост, но значимо по-ниска от тази на контролните лица.

При изследване на вербалната епизодична памет посредством Free and Cued Selective Reminding Test (таблица 7) post-hoc анализът показва значително по-ниски резултати само в свободното отдалечено припомняне при ЕТ с депресия в сравнение с контролните лица. Не се установяват значими разлики между трите групи в непосредственото припомняне и разпознаването.

Таблица 7: Резултати от изпълнението на Free and Cued Selective Reminding Test

	Контроли	ЕТ	депЕТ
Св Пр (брой)	28,1 (5,6)	27,6 (5,6)	26,0 (4,9)
Общо Пр (брой)	45,9 (1,0)	45,6 (3,4)	46,4 (1,4)
Разпознаване	15,9 (0,2)	15,9 (0,3)	15,9 (0,3)
Св Отд (брой)	11,6 (2,1) <sup>d</sup>	10,3 (2,4)	10,0 (1,9)
Общо Отд (брой)	15,8 (0,4)	15,5 (1,1)	15,5 (0,8)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. ЕТ-ЕТ без депресия; депЕТ-ЕТ с депресия; d – контроли в сравнение с депЕТ; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне;

По отношение на тестовете за оценка на конструктивни и зрително-пространствените умения (CDT) post-hoc анализът показва сравними резултати при трите изследвани групи лица.

## 4.2. ДИСКУСИЯ

В настоящото проучване установяваме, че появата на депресивни симптоми при недементните ЕТ пациенти е свързана със значимо задълбочаване на нарушенията във внимание/екзекутивни функции и отчасти извличането от епизодичната памет. Подобна връзка между нарушенията във внимание/екзекутивни функции и памет при ЕТ пациентите с депресия са съобщавани и при проучвания върху възрастни пациенти с униполярна депресия (Baudic, S. et al., 2004).

При това при сравняване на тежестта на тремора между недементните ЕТ пациенти с и без депресия в настоящото проучване ние не установяваме значими различия. Тези резултати са в противовес на широко приетата до момента концепция, че депресията при ЕТ е вторична в резултат на влиянието на тремора върху ежедневните дейности, работата и хобитата (Chatterjee, A. et al., 2004), както и в резултат на неудобство, причинено от тремора по време на социални комуникации, което води до негативна самооценка.

В подкрепа на възможното наличие на различна от тремора подлежаща невробиологична база на немоторните прояви, в това число и на депресията при ЕТ, са данните за повишен риск от развитието на ЕТ при лица с депресивна самооценка (Louis, E.D. et al., 2007). Допълнителни проучвания също предполагат, че немоторните черти, в това число когнитивните нарушения и депресията, наблюдавани при ЕТ, са първични черти на заболяването, а не вторичен феномен (Jhunjhunwala, K., Pal, P.K., 2014; Lenka, A. et al., 2017), които могат да предшестват развитието на моторните прояви (Lenka, A. et al., 2017). При ЕТ данните от патоанатомични и невроизобразяващи изследвания насочват към няколко възможни подлежащи причини за развитието на депресия и свързаните с нея когнитивни нарушения. Шил и колеги (Shill, H.A. et al., 2008) съобщават за намаление на пигментните неврони в локус церулеус и наличието на по-голям брой неврофибриларни натрупвания при ЕТ в сравнение с контроли. Намалението на пигментните неврони в локус церулеус би могло да води до нарушения в норадренергичните пътища, което от своя страна да потисне норадренергичната активност (Muntoni, A.L. et al., 2006). Базирайки се на теорията на Морилак и Фрейзър, поведенчески функции като "концентрация", "внимание", "мотивация" и "бодърстване" са свързани с норадренергичната активност (Morilak, D.A. et al., 2004), като потискането на норадренергичната активност изглежда да води до появата на нарушения в процесите на внимание (Bedard, M.A. et al., 1998; Zgaljardic, D.J. et al., 2004) и би могло да допринася за наблюдаваните нарушения при ЕТ пациентите.

В заключение, в настоящото проучване установяваме, че появата на депресия в недементния стадий при ЕТ е обвързана с нарушения в областта на вниманието/екзекутивните функции и паметта, но не и с продължителността и тежестта на тремора.

## **5. СРАВНИТЕЛНО 123I-IOFLUPANE ЕДНОФОТОННАТА ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ (DATSCAN) ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН СПОРЕД СТАДИЯТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

Целта на настоящото проучване е сравняване на резултатите от 123I-IOFLUPANE СПЕКТ (DATSCAN) при БП пациенти с ранен и напреднал стадий на заболяването с оглед търсенето на невроизобразяващи маркери за прогресия на заболяването. В допълнение да се

изследва връзката на потенциалните маркери с демографските и клиничните (моторни и немоторни) характеристики на изследваните БП пациенти.

## 5.1. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1.1. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ <sup>123</sup>I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) ПРИ БП СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

При сравняване на пациентите с ранна и напреднала БП резултатите от проведения анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възраст (актуална и на начало на заболяването), както и по отношение на глобална когнитивна оценка (MMSE и MMP). При t-test ( $p < 0,05$ ) се установява обаче значимо по-голяма продължителност и тежъкост на моторните симптоми при БП пациентите с по-голяма продължителност на заболяването в сравнение с пациентите в ранен стадий на заболяването.

**Таблица 8:** Характеристики на двете групи БП пациенти с ранен (БП-Р) и напреднал (БП-Н) стадий на заболяването

Характеристики	БП-Р (n=65)	БП-Н (n=11)	P=
Striatum total/Occ	2,1 (0,5)	1,7 (0,4)*	0,004
Striatum Left Total/Occ	2,1 (0,5)	1,7 (0,5)*	0,004
Striatum Right Total/Occ	2,1 (0,5)	1,7 (0,4)*	0,008
Caudatus left/Occ	2,5 (0,7)	1,9 (0,5)*	0,009
Caudatus right/Occ	2,5 (0,6)	2,0 (0,6)*	0,013

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; MMP = Mini Mental Parkinson; H&Y = Hoehn & Yahr стадия; \*  $p < 0,05$ ;

При сравняване на натрупването на <sup>123</sup>I-IOFLUPANE в стриатума (таблица 8) между пациентите с ранна и напреднала БП резултатите от проведения анализ не показват значими разлики между групите по отношение на путамена (в ляво и дясно), както и на съотношението на каудатус към путамен (в ляво и дясно). Не се отчитат също така разлики в съотношението на ляв към десен стриатум между двете групи пациенти. Анализът t-test ( $p < 0,05$ ) на резултатите от стриатум (общ, ляв и десен) и нуклеус каудатус (ляв и десен) установява значими разлики между двете групи пациенти. БП пациентите в напреднал стадий на заболяването са със

значимо по-слабо натрупване на 123I-IOFLUPANE в сравнение с пациентите в ранен стадий на заболяването.

### 5.1.2. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ГРУПИТЕ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С НОРМАЛНО И НАМАЛЕНО НАТРУПВАНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИКА В НУКЛЕУС КАУДАТУС

Демографските и клиничните характеристики на групите лица, участващи във втората част от сравнителния анализ, са представени на Таблица 9. Резултатите от проведения t-test не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта. При изследване на моторните симптоми резултатите от анализа не показват значими междугрупови разлики по отношение на продължителността, стадия и тежестта на моторните симптоми (UPDRS III), както и усложненията от терапията (UPDRS IV).

**Таблица 9:** Демографски и клинични характеристики на двете групи БП пациенти

Характеристики	БП-ННК (n=58)	БП-РНК (n=18)	P=
Възраст	55,3 (6,9)	57,5 (9,5)	0,492
Продължителност заб.	2,2 (2,8)	3,8 (3,5)	0,189
H&Y stage	2,3 (0,81)	2,1 (0,6)	0,643
UPDRS II	5,6 (3,1)	10,5 (5,9)*	0,03
UPDRS III	22,2 (8,2)	29,4 (10,0)	0,08
UPDRS IV	0,78 (2,4)	0,79 (2,4)	0,99
MMSE	29,1 (0,7)	27,9 (1,3)*	0,021
Конструиране	10,5 (0,6)	9,8 (1,08)*	0,04
СвОтд (FCSRT)	10,91	9,37	

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. БП-ННК - БП пациенти с нормално натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус; БП-РНК - БП пациенти с редуцирано натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус; MMSE = Mini Mental State Examination; H&Y = Hoehn & Yahr стадия; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; \*  $p < 0,05$ ;

БП пациентите с намалено натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус обаче показват значимо по-тежко нарушение в ежедневните дейности оценено посредством UPDRS II в сравнение с БП пациентите с нормално натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус.

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на теста за глобална когнитивна оценка (MMSE) се установява, че БП пациентите с намалено натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус показват значимо по-ниски резултати на MMSE в сравнение с БП пациентите с нормално натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус.

При последващото подробно невропсихологично изследване на тези пациенти се установява, че тези пациенти са със значимо по-ниски резултати при теста за конструктивни умения, както и в отдалеченото свободно припомняне от теста за епизодична памет (FCSRT). Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието и екзекутивните функции при двете групи посредством t-test показва допълнително при Stroop test част 2 тенденция за по-ниски резултати при БП пациентите с намалено натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус в сравнение с БП пациентите с нормално натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус (БП-ННК 67,6 (13,0); БП-РНК 59,0 (9,5);  $p=0.06$ ).

При установените тестове за внимание/екзекутивни функции, краткотрайна и епизодична памет, както и по отношение на тестове за оценка на зрително-пространствени умения и реч резултатите от t-test не показват значими разлики между двете групи БП пациенти.

**Таблица 10:** Резултати от скалите за немоторна оценка

	<b>БП-ННК</b>	<b>БП-РНК</b>	<b>P=</b>
Beck Depression Inventory	5,8 (1,9)	11,8 (7,9)*	0,04
NMSS(сърдечно-съдова)	0,7 (1,2)	1,7 (1,5)	0,32
NMSS (сън)	4,3 (0,6)	10,3 (4,5)*	0,05
NMSS (настроение)	0,3 (0,6)	6,6 (8,5)	0,25
NMSS (внимание)	2,3 (3,2)	4,4 (3,6)	0,39
NMSS (гастроинтестин)	1,7 (2,1)	3,3 (3,1)	0,42
NMSS (уринарни)	2,3 (2,5)	8,1 (7,3)	0,22
NMSS (други)	2,3 (4,0)	9,8 (6,5)	0,10
NMSS (общо)	14,0 (1,0)	44,2 (19,5)*	0,03

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD; \*  $p<0,05$ ; БП-ННК - БП пациенти с нормално натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус; БП-РНК - БП пациенти с редуцирано натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус; NMSS - Non-Motor Symptoms Scale;

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (Таблица 10) се наблюдават значителни разлики между двете групи в скалата за оценка на депресивните симптоми (Beck Depression Inventory), подскалата на NMSS за оценка на съня и в общата оценка NMSS. БП пациентите с намалено натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус демонстрират значимо по-високи резултати (т.е. по-голяма тежест на изявата) и в трите скали в сравнение с БП пациентите с нормално натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус. Не се наблюдават значими разлики между двете групи в скалата за оценка на дневната сънливост (Epworth sleepiness scale;  $p=0,34$ ), скалата за апатия (Apathy scale;  $p=0,27$ ), както и в скалата за оценка на качеството на живот (PDQ 39;  $p=0,39$ ). При останалите подскалите на NMSS за оценка на сърдечно-съдови оплаквания, настроение, внимание, гастроинтестинални, уринарни и други немоторни оплаквания също не се наблюдават значими разлики между двете групи пациенти.

## 5.2. ДИСКУСИЯ

В настоящото проучване ние установяваме, че прогресията на болестта на Паркинсон с преминаването от ранен в напреднал стадий на заболяването е свързано с намалено натрупване на радиолиганта двустранно в стриатума, на базата основно на намаление на натрупването двустранно в нуклеус каудатус, а не в путамен. Начални постмортем и ин vivo невроизобразяващи проучвания предполагат, че функцията на нуклеус каудатус е запазена в ранните стадии на БП. Редица невроизобразяващи проучвания (Winogrodzka et al., 2003, Seibyl et al., 1995; Innis et al., 1993) установяват, че допаминергичния дефицит в стриатума е неравномерно разпределен с много по-тежко засягане на задния путамен и относително съхранение на главата на нуклеус каудатус. Това води до концепцията за наличието на асиметричен задно-преден градиент на допаминергичната дисфункция в ранните стадии на заболяването, която не се променя значително с прогресията на заболяването (Nandhagopal et al., 2009; Nurmi et al., 2001). Проведени през последните няколко години проучвания обаче съобщават за значима едностранна или двустранна допаминергична дисфункция на нуклеус каудатус още в началния стадий на БП (Pasquini et al., 2019; Arnaldi et al., 2012; Schrag et al., 2017; Caspell-Garcia et al., 2017). Това предполага, че ранната допаминергична дисфункция не е необичайна за БП пациентите още в началото на моторните симптоми за разлика от по-ранните схващания. При все това авторите отбелязват, че съотношението на каудатус към путамен не се променя значимо при изследваните от тях пациенти, което предполага, че задният към предния градиент на допаминергична загуба е относително запазен при всички изследвани от тях БП пациенти в началния стадий на заболяването. В настоящото проучване ние също така не установяваме разлика в съотношението на каудатус към путамен в прехода от начална към напреднала БП.

По отношение на връзката между когницията и допаминовата дисфункция в нуклеус каудатус, ние установяваме значимо по-ниски резултати в скалата за обща когнитивна оценка (MMSE) при недементните БП пациентите с намалена наличност на DAT в нуклеус каудатус в сравнение с тези със съхранена такава. В допълнение, при подробното невропсихологично изследване на пациентите се установява, че допаминергичният дефицит в нуклеус каудатус е свързан предимно с някои аспекти на внимание/екзекутивни функции, извличане от епизодична памет и конструктивни умения. Няколко SPECT проучвания до момента, които използват различни допаминергични маркери, съобщават за връзка между задълбочаване на когнитивните нарушения и нарушената допаминергична аферентация в нуклеус каудатус (Muller et al., 2000; Nobili et al., 2010; Pellecchia et al., 2015; Ekman et al., 2012), като има съобщения, че ранната допаминергична дисфункция на нуклеус каудатус би могла да е и предиктор за бъдещо когнитивно влошаване (Pasquini et al., 2019; Arnaldi et al., 2012; Schrag et al., 2017; Caspell-García et al., 2017).

В настоящото проучване ние установяваме също така връзка между нарушената допаминергична аферентация в нуклеус каудатус и нарастването на депресивните симптоми при изследваните от нас БП пациенти. Депресията сама по себе си е често срещана при БП, като се съобщава за честота около 40% (Burn et al., 2002). Етиологията на депресията се свързва в различна степен с дефицити в допаминергичните, серотонинергичните, холинергичните и норадренергичните пътища (Aarsland et al., 2012). Няколко невроизобразяващи изследвания до момента показват връзка между редуцията на наличния DAT в стриатума и депресивните симптоми (Pasquini et al., 2019; Rektorova et al., 2008; Weintraub et al., 2005; Hesse et al., 2009).

По отношение на нарушенията в съня в настоящото проучване ние установяваме значима връзка между допаминергичната дисфункция в нуклеус каудатус и нарушенията в съня, като пациентите с намалено натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус показват значимо по-високи резултати на подскалата за съня на NMSS в сравнение с пациентите без нарушения в натрупването. Нарушенията в съня се наблюдават при 60–90% от всички БП пациенти (Shulman et al., 2002) със симптоми в диапазона от безсъние, сънна апнея, синдром на неспокойните крака (RLS), rapid eye movement (REM), behaviour disorder (RBD) до ексцесивна дневна сънливост (EDS). В областта на БП, 60% от БП пациентите изпитват RBD (Adler et al., 2011) и 80% от пациентите с идиопатична RBD прогресират до БП за период от 10–12 години (Todorova et al., 2014). Арналди и колеги (Arnaldi et al., 2015) установяват също значима връзка между нигро-каудатната допаминергична деаферентация и наличието на RBD при БП.

В заключение, ние установяваме, че намалена DAT аферентация предимно в нуклеус каудатус е свързана с прехода от ранен в напреднал стадий на БП и то предимно за сметка на значимо задълбочаване в някои немоторни симптоми (когниция, депресия и сън) и ежедневното функциониране, но не и в моторните симптоми при недементните БП пациенти. Тези данни

предполагат, че намалена DAT аферентация в нуклеус каудатус като цяло би могла евентуално да се използва като маркер за прехода от ранен в напреднал стадий на БП.

## **6. СРАВНИТЕЛНО ПРОУЧВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С ЕТ И ПРИДРУЖАВАЩА БП (ЕТ+БП), „ЧИСТ“ ЕТ И „ЧИСТА“ БП**

Целта на настоящото проучване е намирането на невроизобразяващи, клинични и невропсихологични потенциални маркери за диференциране на „чист“ ЕТ, „чиста“ БП и ЕТ+БП, посредством сравнително 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN), невропсихологично и клинично сравняване на групи пациенти с „чист“ ЕТ, „чиста“ БП и ЕТ+БП.

### **6.1. РЕЗУЛТАТИ**

#### **6.1.1. СРАВНИТЕЛНО 123I-IOFLUPANE ЕДНОФОТОННАТА ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ (DATSCAN) ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С ЕТ И ПРИДРУЖАВАЩА БП (ЕТ+БП), „ЧИСТ“ ЕТ И „ЧИСТА“ БП**

Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта (актуална и на начало на моторните симптоми) и глобалната когниция (MMSE), при значимо по-голяма продължителност на заболяването при пациентите с „чист“ ЕТ в сравнение с „чиста“ БП. Не се отчитат също така разлики в стадия на заболяването изследван посредством N&Y stage между двете групи пациенти - тези с „чиста“ БП и тези с ЕТ+БП.

**Таблица 11:** Характеристики на групите пациенти

<b>Характеристики</b>	<b>ЕТ(n=24)</b>	<b>ЕТ+БП (n=11)</b>	<b>БП (n=77)</b>
Striatum total/Occ	3,1 (0,3) <sup>a,b</sup>	2,2 (0,3)	2,1 (0,5)
Striatum Left Total/Occ	3,1 (0,3) <sup>a,b</sup>	2,2 (0,3)	2,1 (0,5)
Striatum Right Total/Occ	3,2 (0,4) <sup>a,b</sup>	2,2 (0,3)	2,1 (0,5)
Caudatus left/Occ	3,5 (0,5) <sup>a,b</sup>	2,6 (0,5)	2,4 (0,7)
Putamen left/Occ	2,8 (0,4) <sup>a,b</sup>	1,9 (0,3)	1,8 (0,5)
Caudatus right/Occ	3,6 (0,5) <sup>a,b</sup>	2,6 (0,5)	2,4 (0,6)
Putamen right/Occ	2,9 (0,4) <sup>a,b</sup>	1,9 (0,3)	1,8 (0,5)

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; \*  $p < 0,05$ ; a – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; b – ЕТ в сравнение с БП; c – ЕТ+БП в сравнение с БП.

При сравняване на натрупването на 123I-IOFLUPANE post-hoc анализ (Bonferroni тест,  $p < 0,05$ ) (таблица 11) показва, че групите пациенти с „чиста“ БП и ЕТ+БП са със значимо по-слабо натрупване на 123I-IOFLUPANE в стриатум (общ, ляв и десен), нуклеус каудатус (ляв и десен) и путамен (в ляво и дясно) в сравнение с „чиста“ ЕТ група. При това не се наблюдават значими разлики в натрупването на риофармацевтика между групите пациенти с „чиста“ БП и ЕТ+БП. Анализът на данните с ANOVA не показва значим групов ефект при сравняване на натрупването на 123I-IOFLUPANE между ляв и десен стриатум, както и между нуклеус каудатус към путамен (ляво и дясно).

При проведения корелационен анализ между натрупването на 123I-IOFLUPANE в различните региони на интерес и демографски/клинични характеристики при пациентите с есенциален тремор не се наблюдават значими корелации между възрастта, продължителността на двигателните нарушения и глобалната когнитивна оценка (MMSE) с резултатите от DatScan.

Таблица 12: Корелации между DatScan и характеристики на ЕТ+БП.

	Акт. възраст	Продължителност	MMSE	H&Y stage
Caudatus left/Осс	0,063	-0,200	-0,388	-0,748*
	0,854	0,605	0,447	0,020
Caudatus right/cc	0,224	-0,335	-0,303	-0,673*
	0,507	0,349	0,559	0,047
Striatum left/right	-0,229	0,681*	0,426	-0,269
	0,498	0,043	0,400	0,451

\* $p < 0,05$ ; MMSE= Mini Mental State Examination

При пациентите с ЕТ+БП (Таблица 12) резултатите от анализа показват значими негативни корелации между стадия на заболяването (H&Y stage) и натрупването на 123I-IOFLUPANE в левия и десния нуклеус каудатус. Наблюдава се също така корелация между разликата в натрупването на 123I-IOFLUPANE в двата стриатума и продължителността на моторните симптоми. Не се установяват при ЕТ+БП пациентите обаче корелации между натрупването на 123I-IOFLUPANE в изследваните региони на интерес в стриатума с глобалната когнитивна оценка (MMSE) и възрастта (актуална и на начало на моторните симптоми).

При БП пациентите (таблица 13) значими негативни корелации се наблюдават между стадия на заболяването (H&Y stage) и натрупването на 123I-IOFLUPANE в стриатум (общ, ляв, и десен), нуклеус каудатус (ляв и десен), десен путамен и съотношението в натрупването между нуклеус каудатус и путамен в ляво. Наблюдава се също така корелация между разликата

в натрупването на 123I-IOFLUPANE в стриатум (общ, ляв и десен) и нуклеус каудатус (ляв и десен) с продължителността на моторните симптоми при тази група пациенти. Глобалната когнитивна оценка (MMSE) при БП пациентите също корелира с натрупването на 123I-IOFLUPANE в някои региони на интерес, като стриатум (общ и ляв), нуклеус каудатус в ляво и съотношението в натрупването между двата стриатума. Не се установяват при БП пациентите обаче корелации между натрупването на 123I-IOFLUPANE в изследваните региони на интерес в стриатума и възрастта (актуална и на начало на моторните симптоми).

**Таблица 13:** Корелации между DatScan и характеристики на БП.

	Продълж. заболяване	MMSE	H&Y stage
Striatum total/Occ	-0,355* 0,002	0,291* 0,033	-0,313* 0,009
Striatum Left Total/Occ	-0,357* 0,002	0,342* 0,011	-0,312* 0,009
Striatum Right Total/Occ	-0,353* 0,002	0,205 0,136	-0,303* 0,011
Caudatus left/Occ	-0,339* 0,003	0,382* 0,004	-0,361* 0,002
Caudatus right/Occ	-0,290* 0,012	0,210 0,127	-0,305* 0,011
Putamen right/Occ	-0,348 0,002	0,118 0,393	-0,260* 0,031
Striatum left/right	0,010 0,932	0,298* 0,028	-0,006 0,961
Caudatus/Putamen left	-0,213 0,068	0,251 0,067	-0,291* 0,015

\*p<0,05; MMSE= Mini Mental State Examination

### **6.1.2.. СРАВНИТЕЛНО КЛИНИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ЕТ+БП, „ЧИСТ“ ЕТ И „ЧИСТА“ БП**

Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между групите по отношение на актуалната възраст и образователния ценз. От проведения сравнителен анализ между трите групи пациенти не се установяват значими разлики във възрастта на начало на оплакванията. По отношение на продължителност на заболяването групата пациенти с „чист“ ЕТ е със значимо по-голяма продължителност на заболяването в сравнение с пациентите с „чиста“ БП и ЕТ+БП, като между последните две групи не се наблюдават значими разлики. Анализът post-hoc (Student-Newman-Keuls тест, p<0,05) на

резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка (MMSE, MMP) установява значимо по-ниски резултати при групите пациентите с „чиста“ БП и ЕТ+БП в сравнение с контролните лица, като не се установяват съществени различия между пациентите с „чист“ ЕТ и контролните лица.

**Таблица 14:** Резултати от внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

Характеристики	НК (n=58)	ЕТ (n=20)	ЕТ+БП (n=22)	БП (n=27)
Digit span (forward)	6,0 (0,8) <sup>a,b</sup>	5,0 (0,9)	5,2 (0,9)	5,5 (1,1)
Digit span (backward)	4,7 (0,8) <sup>a,b,c</sup>	4,1 (0,9)	3,7 (0,8)	4,0 (1,1)
TMT-A (sec)	48,9 (16,0) <sup>a,b,c</sup>	65,8 (21,7)	64,0 (29,0)	62,8 (23,1)
TMT-B (sec)	115,0 (36,1) <sup>a,b,c</sup>	177,5 (69,4)	169,3 (56,0)	168,5 (91,9)
MCST (категории)	5,9 (0,3) <sup>a,b,c</sup>	4,9 (1,2)	4,9 (1,9)	4,5 (1,9)
Stroop test 3 (грешки)	1,0 (1,4) <sup>b</sup>	1,0 (1,6) <sup>d</sup>	2,9 (2,6)	1,5 (1,4)

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации.  $p < 0,05$ ; a – НК в сравнение с ЕТ; b – НК в сравнение с ЕТ+БП; c – НК в сравнение с БП; d – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; e – ЕТ в сравнение с БП; f – ЕТ+БП в сравнение с БП.

При тестовете за изследване на внимание и екзекутивни функции анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при digit span forward, digit span backward, TMT-A, TMT-B, MCST (брой категории) и Stroop test 3 (брой грешки) (виж. таблица 14). По четири от изследваните показатели – digit span backward, TMT-A, TMT-B и MCST (брой на категориите) контролната група има значително по-добри резултати от всички подгрупи пациенти, като не се наблюдават междугрупови разлики при групите пациенти. При Stroop тест част 3 (брой грешки) post-hoc анализът показва значимо по-ниски резултати при ЕТ+БП групата в сравнение не само със здравите контроли, но също така и с пациентите с „чист“ ЕТ. С други думи, този показател за вниманието и екзекутивните функции би могъл евентуално да разграничи ЕТ+БП пациентите от пациентите с „чист“ ЕТ. При останалите тестове (Stroop тест – части 1.2 и 3, брой) резултатите на трите групи пациенти са съпоставими с тези на здравите лица. При теста за оценка на краткосрочната памет (digit span forward) (таблица 14) анализът на данните показва значимо по-ниски резултати при пациентите с „чист“ ЕТ и ЕТ+БП в сравнение с контролните лица, докато пациентите с „чиста“ БП не показват значими разлики с контролите.

При изследване на дългосрочната вербална епизодична памет (таблица 15) post-hoc анализът показва, че двете групи болни с „чиста“ БП и ЕТ+БП имат значимо по-ниски

результати в свободното непосредствено и отдалечено припомняне на FCSRT в сравнение с контролната група. В допълнение, ЕТ+БП пациентите показват значимо по-ниски резултати в непосредствено свободно припомняне и спрямо „чистата“ ЕТ група. Улесеното припомняне при двете групи болни („чиста“ БП и ЕТ+БП) значимо подобрява общото припомняне, като при „чистата“ БП група общо припомняне (свободно и улеснено) е съпоставимо с това на контролните лица и „чистата“ ЕТ група.

**Таблица 15:** Резултати от изпълнението на FCSRT

Характеристики	НК	ЕТ	ЕТ+БП	БП
Св Пр (брой)	27,5 (3,1) <sup>b,c</sup>	27,8 (5,6) <sup>d</sup>	19,5 (7,4)	23,7 (7,2)
Общо Пр (брой)	45,5 (1,1) <sup>b</sup>	46,2 (2,0) <sup>d</sup>	41,3 (6,4)	43,4 (4,9)
Св Пр (интр)	0,5 (1,1) <sup>b</sup>	0,8 (1,1)	1,5 (1,9)	0,5 (1,0)
Разпознаване	15,9 (0,3)	15,9 (0,3)	15,6 (0,8)	15,8 (0,5)
Св Отд (брой)	11,3 (1,9) <sup>b,c</sup>	10,1 (2,5)	9,2 (2,8)	9,0 (3,0)
Общо Отд (брой)	15,8 (0,6) <sup>b</sup>	15,4 (1,1)	15,0 (1,7)	15,3 (0,9)
Отд Пр (интр)	0,09 (0,3) <sup>b</sup>	0,06 (0,2) <sup>d</sup>	0,6 (1,1)	0,2 (0,4)

СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; интр = интрузии; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне; Отд Пр = отдалечено припомняне;  $p < 0,05$ ; a – НК в сравнение с ЕТ; b – НК в сравнение с ЕТ+БП; c – НК в сравнение с БП; d – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; e – ЕТ в сравнение с БП; f – ЕТ+БП в сравнение с БП.

При ЕТ+БП групата общо припомняне (свободно и улеснено) остава значимо по-ниско спрямо контролните лица, като тези пациенти показват и значимо по-голям брой интрузии в свободно (непосредствено и отдалечено) припомняне спрямо контролните лица (таблица 15). В допълнение ЕТ+БП пациентите показват значимо по-голям брой интрузии в свободното отдалечено припомняне и по-ниски резултати в общото (свободно и улеснено) непосредствено припомняне спрямо пациентите с „чиста“ ЕТ, като тези показатели биха могли евентуално също да допринасят за диференциране на „чиста“ ЕТ от ЕТ+БП. При сравняване на резултатите от разпознаването на FCSRT не се наблюдават значими разлики между групите пациенти и контролните лица. Не се наблюдават междугрупови разлики и по отношение на броя на фалшиви разпознавания.

По отношение на теста за оценка на назоваването (BNT) (таблица 16) анализът на данните не показва значими разлики между групите пациенти и контролните лица. При тестовете, оценяващи вербалната флуидност (категориална и литерална), се наблюдават значимо по-ниски стойности и в двата теста при групи болни с „чиста“ БП и ЕТ+БП в сравнение със здравите контроли. Пациентите с „чист“ ЕТ обаче показват значим спад спрямо контролните лица само в литералната, но не и в категориалната вербална флуидност. При теста, който оценява конструктивни умения (пентагон) (таблица 16), анализът на данните не показва значими различия между изследваните групи лица и здравите контроли. По отношение на теста за оценка на зрително-пространствени умения (CDT) post-hoc анализът показва значимо по-ниски резултати при „чистата“ БП група в сравнение с „чистата“ ЕТ група и контролните лица, като „чистата“ ЕТ и ЕТ+БП групите не показват значими разлики спрямо контролните лица.

**Таблица 16:** Резултати от реч и зрително-пространствени/конструктивни способности

Характеристики	НК	ЕТ	ЕТ+БП	БП
BNT	14,7 (0,5)	14,5 (1,0)	14,7 (0,8)	14,2 (1,2)
Категориална флуидност	21,7 (3,8) <sup>b,c</sup>	19,2 (5,1)	17,6 (6,2)	18,4 (4,5)
Литерална флуидност	13,0 (3,1) <sup>a,b,c</sup>	9,6 (3,9)	9,4 (3,3)	8,8 (3,9)
Пентагон	6,0 (0,2)	6,0 (0,2)	5,9 (0,3)	6,0 (1,2)
CDT	9,6 (0,5) <sup>c</sup>	9,7 (0,7) <sup>e</sup>	9,1 (1,3)	8,6 (1,1)

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. BNT – Boston Naming Test; CDT = Clock Drawing Test;  $p < 0,05$ ; a – НК в сравнение с ЕТ; b – НК в сравнение с ЕТ+БП; c – НК в сравнение с БП; d – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; e – ЕТ в сравнение с БП; f – ЕТ+БП в сравнение с БП.

Сравнителният анализ на резултатите от проведените допълнителни скали за немоторна оценка на групите пациенти с „чиста“ ЕТ, „чиста“ БП и ЕТ+БП не показва значим групов ефект при скалите за оценка на депресивните симптоми (BDI), дневната сънливост (ESS), разстройствата в контрола на импулсите (QUIP) и апатията (Apathy scale).

При сравнително изследване на моторните нарушения при трите групи пациенти (таблица 17) анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при оценката на тремора (статичен, акционен и общо), брадикинезията, ригидността и общата оценка на UPDRS III. При последващия post-hoc анализ (Bonferroni тест,  $p < 0,05$ ) се установява, че групите пациенти с „чиста“ БП и ЕТ+БП са със значимо по-изразен статичен тремор, брадикинезия и ригидност, както и по-висока оценка на UPDRS III в сравнение с пациентите с „чиста“ ЕТ. В

допълнение, ЕТ+БП пациентите са със значимо по-голям резултат общо на тремора спрямо групата с „чиста“ ЕТ. При сравнение с „чистата“ БП група, пациентите с ЕТ+БП показват по-изразен акционен тремор и по-голяма обща оценка на тремора, но по-слабо изразена ригидност, при което общата оценка на UPDRS III е сравнима между двете групи.

**Таблица 17:** Резултати от подskalите на UPDRS при групите пациенти

Характеристики	ЕТ	ЕТ+БП	БП
UPDRS II	5,4 (2,9)	12,1 (5,8)	12,5 (7,5)
Статичен тремор	0,1 (0,4) <sup>d,e</sup>	3,4 (1,8)	2,5 (1,9)
Акционен тремор	3,5 (1,8) <sup>e</sup>	3,6 (1,0) <sup>f</sup>	1,2 (0,8)
Тремор (общо)	3,6 (1,8) <sup>d</sup>	7,0 (2,3)	3,7 (2,4) <sup>f</sup>
Брадикинезия	0,8 (2,1) <sup>d,e</sup>	8,6 (4,4)	7,4 (4,4)
Ригидност	0,4 (0,7) <sup>d,e</sup>	7,6 (4,8) <sup>f</sup>	10,9 (2,1)
UPDRS III (общо)	5,9 (4,5) <sup>d,e</sup>	28,1 (10,1)	29,3 (6,9)

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; UPDRS -Unified Parkinson's Disease Rating Scale; d – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; e – ЕТ в сравнение с БП; f – ЕТ+БП в сравнение с БП.

## 6.2. ДИСКУСИЯ

През последните години нараства интерес в насока прецизиране на връзката между болестта на Паркинсон и есенциалния тремор с оглед търсенето на маркери за ранна диагноза и прогноза на двете заболявания. Известно е, че ЕТ пациентите имат 4-5 пъти по-висок риск за развитие на БП в сравнение със здрави лица (Tan EK et al., 2008; Benito-Leon J et al., 2009), като е налице и значима фамилна агрегация на двете заболявания, което е също в подкрепа на етиопатогенетична връзка между БП и ЕТ (Lang A et al., 1986; Payami H et al., 1994; Jankovic J et al., 1995; Bonifati V et al., 1995). Редица невроизобразяващи и невропатологични изследвания съобщават за наличието на подгрупа ЕТ пациенти с наличието на невропатологични (наличие на телца на Леви) и невроизобразяващи (допаминергични пресинаптични абнормности) маркери за БП (Louis ED et al., 2007; Coria et al., 2012). Тези данни насочват, към наличието на ЕТ подгрупа, която изглежда да показва паркинсоново подобни немоторни, невропатологични и изобразяващи характеристики. Би могло да се предполага, че тези ЕТ пациенти е възможно да развият БП във времето, докато останалата по-голяма група от ЕТ пациентите няма да развият БП през своя живот.

В настоящото проучване при сравняване на наличния DAT в стриатума (нуклеус каудатус и путамен) при ЕТ пациенти в сравнение с БП пациенти и ЕТ+БП пациенти ние

установяваме значимо по-ниска допаминергична аферентация двустранно към стриатума при последните две групи, дължаща се на едновременното засягане на аферентациите, както към нуклеус каудатус, така и към путамен. При това не се наблюдават значими разлики в намалението на DAT между ЕТ+БП групата и „чистата“ БП.

При последващото сравнително клинично изследване на групи недементни пациенти с ЕТ, ЕТ+БП и БП ние установяваме следните значими разлики в клиничния профил на заболяванията. При изследване на когнитивния профил на недементните ЕТ+БП пациенти ние установяваме, че те подобно на БП пациентите имат значим спад в глобалната когнитивна оценка в сравнение с контролните лица. При подробното невропсихологично изследване при тези пациенти се наблюдават по-обширни дефицити в областта на внимание/екзекутивни функции в сравнение както с БП пациентите, така и с ЕТ пациентите. ЕТ+БП пациентите показват по-обширни нарушения също така и в областта на епизодичната памет, като се наблюдават нарушения не само в свободно припомняне, но също така в общото припомняне и по-голям брой интрузии, които насочват към дефицити не само в извличането от епизодичната памет, но също така, макар и в по-малка степен, в кодирането на нова информация (Traykov L, 2005; Kramer JH et al., 1989; Traykov L, 2007). При малкото сравнителни проучвания проведени до момента някои автори също така съобщават за по-изразени нарушения в някои когнитивни задачи при ЕТ+БП пациентите в сравнение с пациенти с „чист“ ЕТ (Barut B et al., 2013) или „чиста“ БП (Louis E et al., 2015), като профила им е по-близък до този на „чистата“ БП (Barut B et al., 2013).

При сравняване на моторните нарушения посредством UPDRS скалата между трите групи пациенти в настоящото проучване се установява, че ЕТ+БП пациентите показват специфичен профил на моторните нарушения със сходни по тежест на БП пациентите брадикинезия и тремор в покой при по-леко изразена ригидност, но по-тежко изразен акционен тремор. Цялостната тежест на двигателния дефицит е сходна между двете групи пациенти. Вурстер и колеги (Wurster I et al., 2014) провеждат сравнително проучване на моторните и немоторни прояви между 19 ЕТ-БП пациенти и 18 тремор-доминантни БП пациенти. Авторите не установяват клинични различия в моторните симптоми между двете групи с изключение на наличието и тежестта на постуралния и кинетичен тремор. Последните данни са в съгласие с предишни проучвания, които сочат че ЕТ и БП пациентите се различават в тремор свързаните аспекти с оглед на тежестта, амплитудата, локализацията и ЕМГ-модела на кинетичния, постуралния и тремора в покой (Sternberg EJ et al., 2013).

Подлежащите патоанатомични и патофизиологични нарушения на наблюдаваните по-изразени когнитивни и моторни нарушения при ЕТ+БП пациентите в сравнение с пациентите с „чиста“ БП и „чист“ ЕТ не са напълно изяснени. Барут и колеги (Barut B et al., 2013) предполагат, че наблюдаваните от тях по-изразени нарушения в екзекутивната сфера при ЕТ+БП пациентите в сравнение с пациентите само с ЕТ са свързани с факта, че при ЕТ+БП

пациентите са налице два типа на дегенеративни заболявания, като всяко от тях засяга фронталните кръгове. При БП се приема, че нарушенията са свързани със стриато-палидоталамо-дорзолатералните фронтални връзки, а при ЕТ фронто-церебеларните връзки, като увреждането на които и да е от двата кръга води до нарушения на фронталните функции, тъй като и двата кръга са свързани с фронталната система. Луис и колеги (Louis E et al., 2015) с оглед наблюдаваните от тях много по-обширни дефицити при ЕТ+БП пациенти в сравнение с пациенти само с БП предполагат, че нарушения при ЕТ+БП се дължат не само по-голям субкортикален дефицит, но също така на кортикално засягане подобно на това наблюдавано при болестта на Алцхаймер (Jefferson AL et al., 2002).

В подкрепа на схващането, че ЕТ+БП пациентите представляват подгрупа на БП с различен подлежащ патологичен субстрат и вероятно различна прогноза от общата група пациенти с „чиста“ БП е и фактът, че при изследване на допа-отговора при ЕТ+БП пациенти в сравнение с „чиста“ БП се наблюдава значително по-слаб отговор при ЕТ+БП подгрупата (Varut V et al., 2013). В нашето проучване ние също наблюдаваме, че при недементните пациентите с „чиста“ БП са налице значими корелации както на стадия и продължителността на заболяването, така и на скалата за глобална когнитивна оценка (MMSE) с допаминергичните аферентации към стриатума, изследвани посредством DaTScan, което предполага значимото повлияване както на моторните симптоми, така и на когницията от допаминергичната дисфункция към стриатума. При ЕТ+БП пациентите обаче ние наблюдаваме корелации само между продължителността на заболяването и допаминергичната аферентация към десния путамен и между стадия на заболяването и допаминергичната аферентация към двата нуклеус каудатус. Не се наблюдават обаче корелации между глобалната когнитивна оценка при тези пациенти и допаминергичната аферентация към стриатума. На базата на тези данни би могло да се предполага, че докато при ЕТ+БП пациенти стадият и продължителността на заболяването са свързани значимо с допаминергичната медиация към стриатума (макар и не в такава степен както при пациентите с „чиста“ БП), то върху когницията вероятно влияят предимно други механизми.

В заключение, тези резултати биха могли да имат голямо клинично приложение. Първо би могло да се предполага, че ЕТ+БП пациентите биха изпитвали по-често когнитивен дефицит в сравнение с пациентите само с БП или само с ЕТ, което ги поставя под по-голям риск за развитие на деменция. Второ, с оглед профила на моторните нарушения при ЕТ+БП пациентите в сравнение с „чистата“ БП и „чистият“ ЕТ би могло да се предполага необходимостта от по-различен терапевтичен подход.

## **7. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОНИ ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ**

Целта на настоящото проучване е намирането на невроизобразяващи, клинични и неврофизиологични маркери за диференциране на БП от ДТЛ в началото на заболяването и по-специално на БП-Д от ДТЛ в най-рания стадий на деменция посредством сравнително 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) изследване на БП и ДТЛ пациенти и последващо сравнително невропсихологично и клинично проучване между БП-Д и ДТЛ пациенти в най-ранен стадий на дементния синдром.

В допълнение с оглед търсенето на невропсихологични и клинични маркери за прогресията на ДТЛ в най-рания стадий на дементния синдром е проведено и сравнително невропсихологично и клинично изследване на две групи ДТЛ пациенти с много лека и лека деменция.

## 7.1. РЕЗУЛТАТИ

### 7.1.1. СРАВНИТЕЛНО DATSCAN ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

**Таблица 18:** Характеристики на групите пациенти с БП и ДТЛ

Характеристики	БП n=62	ДТЛ n=11
Актуална възраст	57,3 (9,5)	68,8* (6,9)
Продължителност на заболяването	2,1 (1,7)	2,0 (1,1)
MMSE	28,3 (1,5)	23,0* (5,2)
H&Y stage	2,0 (0,5)	2,0 (0,7)
Putamen left/Occ	1,78 * (0,48)	2,24 (0,40)
Putamen right/Occ	1,77* (0,47)	2,28 (0,49)

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; H&Y = Hoehn & Yahr стадия; \* $p < 0,05$ ;

Резултатите от проведения анализ не показват значими разлики между двете групи по отношение на продължителността и моторния стадий на заболяването. Анализът на резултатите от тестовете за общо когнитивно функциониране установява значими разлики между групите пациенти с ДТЛ и тези с БП, като ДТЛ пациентите са със значимо по-ниска оценка на MMSE. Пациентите с ДТЛ са също със значимо по-голяма актуална и начална възраст на заболяването в сравнение с пациентите с БП. При сравняване на натрупването на 123I-IOFLUPANE (таблица

18) анализът на данните показва значимо по-слабо натрупване на радиолиганта в левия и десния путамен при пациентите с болест на Паркинсон в сравнение с пациентите с деменция с телца на Леви. По отношение на натрупването на 123I-IOFLUPANE анализът на данните не показва значими междугрупови разлики в стриатум (общ, ляв и десен) и нуклеус каудатус (ляв и десен). Не се наблюдават и разлики между групите в съотношенията в натрупването на 123I-IOFLUPANE между двата стриатума, както и между нуклеус каудатус и путамен (ляво и дясно).

### 7.1.2. СРАВНИТЕЛНО КЛИНИЧНО И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БП ПАЦИЕНТИ С МНОГО ЛЕКА ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЗИ НА МНОГО ЛЕКО ДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

Анализът на данните не показва значими разлики между двете групи пациенти по отношение на възраст, пол и образователен ценз. Не се наблюдават разлики между групите пациенти с БП и ДТЛ и по отношение на честотата на прилагане на допаминови агонисти, холинестеразни инхибитори, анксиолитици, антидепресанти и антипсихотици Шест от пациентите с БП-Д са имали халюцинации към момента на тестването (6 са имали зрителни халюцинации, като 3 от тях са имали допълнителни слухови халюцинации) в сравнение с десет от пациентите с ДТЛ (7 са имали зрителни халюцинации, 2 са имали слухови халюцинации и един е имал други халюцинации) (таблица 19).

По отношение на средната продължителност на заболяването t-test показва значими разлики между двете групи, като групата пациенти с БП-Д е със значимо по-голяма продължителност на заболяването в сравнение с пациентите с ДТЛ.

Всички пациенти с БП-Д (100%) също така приемат Л-Допа терапия при сравнително по-малък брой пациенти с ДТЛ.

**Таблица 19:** Демографски и клинични характеристики на пациентите с БП-Д и ДТЛ

	ДТЛ (n=24)	БП-Д (n=27)	P=
Актуална възраст (год.)	68,9 (7,0)	69,2 (8,8)	0,905
Продължителност на заболяване (год.)	2,4 (1,5)	12,4 (4,3)	0,000
Халюцинации брой (%)	10 (41,7%)	6 (22,2%)	0,232
Налудности брой (%)	3 (12,5%)	3 (11,1%)	0,779
L-dopa медикаменти бр(%)	18 (75%)	27 (100%)	0,02
Холинестеразни инхибитори	3 (12,5%)	0 (0%)	0,195

Анализът на резултатите от глобалната когнитивна оценка, изследвана посредством MMSE и ММП, не показва значими разлики между пациентите с БП-Д и ДТЛ. Не се наблюдават и значими разлики между двете групи пациенти и по отношение на скалата за оценка на депресивните симптоми (GDS).

Резултатите от изследване на вниманието/екзекутивните функции и зрительно-пространствени/конструктивни способности са представени в таблица 20.

Таблица 20: Резултатите от тестовете за вниманието/екзекутивните функции и зрительно-пространствени/конструктивни способности

Характеристики	ДТЛ	БП-Д	P Value
Digit span (backward)	2,8 (1,1)	3,4 (0,8)	0,023
TMT-B (брой)	11,1 (10,3)	12,4 (8,9)	0,629
MCST (ПЕ, %)	63,0 (20,2)	38,1 (21,7)	0,000
Stroop test 3 (брой)	15,1 (10,4)	20,3 (9,2)	0,066
Конструиране	6,8 (2,2)	8,7 (2,2)	0,001
Пентагон	3,7 (1,4)	5,2 (0,6)	0,000
CDT	5,9 (2,2)	6,7 (2,2)	0,227

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. БП-Д - болест на Паркинсон с деменция; ДТЛ - деменция с телца на Леви; TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; CDT = Clock Drawing Test; ПЕ = персеверации.

Анализът на данните посредством t-test показва значими разлики между групите при digit span backward и при процента на персеверациите на MCST, където пациентите с ДТЛ показват значимо по-лоши резултати в сравнение с пациентите с БП-Д. При Stroop test част 2 ( $p=0,054$ ) и част 3 се наблюдава също тенденция за по-ниски резултати при ДТЛ пациентите в сравнение с тези с БП-Д. При тестовете, които оценяват конструктивни умения (конструиране и пентагон), анализът на данните показва значими различия между изследваните групи лица, както пациентите с ДТЛ показват значимо по-лоши резултати в сравнение с пациентите с БП-Д. По отношение на теста за оценка на зрительно-пространствени умения (CDT) t-test анализът не показва значимо разлики между двете групи.

При изследване на вербалната епизодична памет анализът на данните не показва значими разлики между групите. По отношение на тестовете за реч анализът на данните също не показва значими разлики между групите пациенти.

Таблица 21: Резултати от оценката на моторните симптоми при групите пациенти

Характеристики	ДТЛ	БП-Д	P Value
UPDRS III (motor) общо	29,6 (12,9)	42, 3(8,8)	0,000
Hoehn & Yahr stage	2,52 (0,6)	3,3 (0,5)	0,000
Моторен подтип (PIGD/TD) брой	16/5	16/7	0,877
Тремор в покой (средн)	0,75 (1,0)	1,6 (1,3)	0,012
Постурален тремор (средна)	0,64 (0,7)	0,78 (0,9)	0,539
Интенционен тремор (средна)	0,39 (0,5)	0,3 (0,5)	0,525
Ригидност	2,6 (0,7)	3,1 (0,6)	0,053
Брадикинезия	2,0 (0,8)	2,7 (0,6)	0,001
Постурална нестабилност	1,4 (0,8)	1,9 (0,7)	0,100
UPDRS IV:Моторни флукуации	0,5 (1,6)	2,8 (1,9)	0,000
Дискинезии	0,0 (0,0)	0,7 (1,2)	0,006

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. UPDRS -Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PIGD- postural instability and gait difficulty subtype; TD- tremor dominant subtype;

Анализът на тежестта на моторните нарушения при двете групи пациенти (таблица 21) показва значими разлики в общата моторна оценка, тремора в покой, брадикинезията и усложненията от провежданата леводопа терапия (моторни флукуации и дискинезии). Пациентите с БП-Д са със значимо по-тежки общи моторни симптоми (UPDRS III), което е за сметка предимно на по-голямата изразеност на тремора в покой и брадикинезията като е налице и тенденция за по-голяма тежест и на ригидността при тези пациенти в сравнение с ДТЛ пациентите. БП-Д пациентите са и с по-голяма тежест на моторните усложнения на база на провежданата леводопа терапия (двигателни флукуации и дискинезии). По отношение на постуралната нестабилност, както и преобладаващия моторен подтип не се наблюдават съществени разлики между групите пациентите с БП-Д и ДТЛ.

Бинарният логистичен регресионен анализ показва, че пълният модел с четирите резултата от невропсихологичното изследване, които са различни между групите, е статистически значим ( $\chi^2 = .994$ ;  $df = 8$ ;  $p = .000$ ), което показва, че когнитивният профил различава пациентите с ДТЛ и БП-Д. Коректното прогнозиране на БП-Д беше 88,9% и ДТЛ 87,5%, което доведе до обща успеваемост от 88,2%. Най-силният самостоятелен диагностичен предиктор беше променливата „прерисуване на петобъгълник“ ( $B = -1,503$ ;  $Wald = 5,907$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,015$ ;  $OR = 0,223$ ; 95% C.I. for OR lower 0,066 upper 0,748).

### 7.1.3. СРАВНИТЕЛНО КЛИНИЧНО И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ДТЛ ПАЦИЕНТИ С МНОГО ЛЕКА И ЛЕКА ДЕМЕНЦИЯ

Резултатите от проведения вариационен анализ (таблица 22) не показват значими разлики между групите по отношение на актуалната възраст и образователния ценз, като не се установяват значими разлики и в половото разпределение. По отношение на честотата на зрителните халюцинации групата пациенти с лДТЛ показва значимо по-висока честота в сравнение с пациентите с млДТЛ, като не се наблюдават значими разлики в средната продължителност на заболяването и честотата на прием на леводопа медикаменти между двете групи. Анализът post-hoc на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка (MMSE, MMP и DRS) установява значимо по-ниски резултати при двете групите ДТЛ пациенти в сравнение с контролните лица, като пациентите с лДТЛ показват значимо по-ниски резултати в сравнение с млДТЛ пациенти и при трите теста (MMSE  $p = .000$ ; MMP  $p = .000$ ; DRS  $p = .001$ ).

**Таблица 22:** Характеристики на групите пациенти и контролните лица

	Контроли (n=22)	млДТЛ (n=24)	лДТЛ (n=21)	P Value
Възраст (год)	69,1 (5,9)	68,9 (7,0)	73,0 (5,4)	0,060
Продължителностна (год)	NA	2,4 (1,5)	2,8 (1,5)	0,330
Зрителни халюцинации бр (%)	NA	7 (29,2%)	16 (76,2%)	0,004
Mini-mental state examination	28,3 (0,9) <sup>a,b</sup>	25,7 (1,5) <sup>c</sup>	21,2 (1,4)	0,000

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. \*  $P < 0,05$ ; a - контроли спрямо млДТЛ; b - контроли спрямо лДТЛ; c - млДТЛ спрямо лДТЛ.

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове за внимание и екзекутивни функции (виж. таблица 23).

**Таблица 23:** Резултати от внимание/екзекутивни функции

	Контроли	млДТЛ	лДТЛ	P=
Digit span backward	4,5 (0,7) <sup>a,b</sup>	2,8 (1,1)	2,7 (1,0)	0,000
TMT A (брой)	24,0 (0,2) <sup>b</sup>	22,3 (4,5)	19,1 (7,8)	0,010
TMT B (брой)	22,8 (1,4) <sup>a,b</sup>	11,1 (10,3) <sup>c</sup>	3,7 (6,4)	0,000
MCST (категории)	5,8 (0,4) <sup>a,b</sup>	2,2 (1,6)	1,5 (0,9)	0,000
Stroop test part 1 бр	77,0 (12,2) <sup>a,b</sup>	60,3 (14,9) <sup>c</sup>	42,8 (13,7)	0,000
Stroop test part 3 бр	32,0 (6,2) <sup>a,b</sup>	15,1 (10,4)	11,1 (6,4)	0,000

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; a - контроли спрямо млДТЛ; b - контроли спрямо лДТЛ; c - млДТЛ спрямо лДТЛ.

По отношение на digit span backward и Stroop test част 3 като двете групи ДТЛ пациенти показват сходни резултати, но значимо по-ниски от тези на контролните лица. При ТМТ-В и Stroop part 1 двете групи ДТЛ пациенти отново са с по-ниски резултати спрямо контролните лица, но пациентите с лДТЛ показват и по-ниски резултати спрямо пациентите с млДТЛ на ТМТ-В ( $p < .003$ ) и на Stroop part 1 ( $p < .000$ ). По отношение на ТМТ-А само пациентите с лДТЛ показват значимо по-ниски резултати спрямо контролните лица.

На таблица 24 са представени резултатите от Free and Cued Selective Reminding Test.

Таблица 24: Резултати от Free and Cued Selective Reminding Test

	Контроли	млДТЛ	лДТЛ	P=
Неп Пр (брой)	12,8 (1,5) <sup>b</sup>	12,0 (3,0) <sup>c</sup>	8,2 (4,3)	0,000
Св Пр (брой)	27,0 (2,9) <sup>a,b</sup>	17,1 (6,6) <sup>c</sup>	7,1 (4,6)	0,000
ОбщоПр (бр)	45,5 (1,0) <sup>a,b</sup>	39,3 (5,8) <sup>c</sup>	25,8 (10,7)	0,000
Св Пр (интр)	0,3 (0,5) <sup>b</sup>	1,8 (2,3)	3,4 (4,8)	0,005
Разпознаване	15,8 (0,4) <sup>b</sup>	15,7 (0,8) <sup>c</sup>	13,1 (2,7)	0,000
Фалшиви разпознаване	0,1 (0,2) <sup>b</sup>	0,5 (1,5) <sup>c</sup>	2,1 (2,0)	0,000
Св Отд (брой)	10,4 (1,6) <sup>a,b</sup>	5,8 (3,0) <sup>c</sup>	2,1 (2,5)	0,000
ОбщоОтд (бр)	15,6 (0,6) <sup>b</sup>	13,8 (2,1) <sup>c</sup>	8,1 (4,7)	0,000

$P < 0,05$  а - контроли спрямо млДТЛ; b - контроли спрямо лДТЛ; c - млДТЛ спрямо лДТЛ; НепПр=непосредствено припомняне; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; Интр = интрузии; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне.

При статистическия анализ на FCSRT (таблица 24) се установява, че и двете групи ДТЛ се представят значително по-лошо от контролите при непосредственото и отдалечено свободно припомняне и общото непосредствено припомняне, като по-изразени нарушения се наблюдават при лДТЛ (НепПр  $p < 0,000$ , общо непосредствено припомняне  $p < 0,000$  и отдалечено свободно припомняне  $p < 0,000$ ). В допълнение, само лДТЛ групата показва значимо по-нисък резултат при разпознаването ( $p < 0,000$ ), по-голям брой интрузии при свободно припомняне ( $p = 0,004$ ) и по-голям брой фалшиви разпознавания ( $p < 0,000$ ) в сравнение с контролите.

По отношение на теста за оценка на назоваването (BNT) (таблица 25) анализът на данните показва значими разлики между групите пациенти и контролните лица, като не се наблюдават значими разлики между двете групи ДТЛ пациенти. При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) (таблица 25) post-hoc анализът показва значимо по-ниски резултати в двата теста при лДТЛ в сравнение с млДТЛ (category fluency  $p = 0,04$  and phonemic fluency  $p = 0,003$ ), като и двете групи пациенти показват по-ниски резултати спрямо контролните лица.

При тестовете, които оценяват конструктивни умения (конструиране и пентагон) (таблица 25), анализът на данните не показва значими различия между ДТЛ групите, като резултатите им са отново по-ниски спрямо контролите.

**Таблица 25:** Резултати от реч и зрително-пространствени/конструктивни способности

	НК	млДТЛ	лДТЛ	P Value
Boston Naming Test	14,6 (0,6) <sup>a,b</sup>	12,9 (1,9)	12,3 (2,1)	0,000
Категориална флуидност	20,6 (3,5) <sup>a,b</sup>	12,7 (3,7) <sup>c</sup>	9,9 (3,5)	0,000
Литерална флуидност	12,0 (2,3) <sup>a,b</sup>	6,5 (3,4) <sup>c</sup>	3,7 (2,5)	0,000
Конструиране	9,7 (1,2) <sup>a,b</sup>	6,8 (2,2)	6,2 (2,0)	0,000
Пентагон	5,9 (0,3) <sup>a,b</sup>	3,7 (1,4)	3,7 (1,8)	0,000
Clock Drawing Test	9,7 (0,5) <sup>a,b</sup>	5,9 (2,2) <sup>c</sup>	4,4 (1,8)	0,000

Данните са средни аритметични  $\pm$  SD.  $P < 0,05$  а - контроли спрямо млДТЛ; b - контроли спрямо лДТЛ; c - млДТЛ спрямо лДТЛ.

По отношение на теста за оценка на зрително-пространствени умения post-hoc анализът показва значимо по-ниски резултати при при лДТЛ в сравнение с млДТЛ (Clock Drawing Test;  $p = 0,02$ ), като и двете групи пациенти показват по-ниски резултати спрямо контролните лица. Бинарният логистичен регресионен анализ показва, че най-силният предиктор за по-бърз когнитивен спад при ДТЛ е влошаването на паметта (Nagelkerke  $R^2 = 0,863$ ). Правилното прогнозиране на лДТЛ е в 90,5% и на млДТЛ в 100%, което води до обща успеваемост от 95,6%.

**Таблица 26:** Резултати от оценката на моторните симптоми при групите пациенти

Характеристики	млДТЛ	лДТЛ	P Value
UPRDS III (общо)	29,6 (12,9)	27,8 (11,6)	0,624
Hoehn & Yahr stage	2,5 (0,6)	2,5 (0,5)	0,902
Тремор в покой (средна)	0,75 (1,0)	1,1 (1,1)	0,353
Ригидност	2,6 (0,7)	2,3 (0,7)	0,892
Брадикинезия	2,0 (0,8)	2,1 (0,7)	0,526
Постурална нестабилност	1,5 (0,7)	1,3 (0,9)	0,140

UPDRS -Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Данните са средни аритметични  $\pm$  SD.  $P < 0,05$  а - контроли спрямо млДТЛ; b - контроли спрямо лДТЛ; c - млДТЛ спрямо лДТЛ.

Резултатите от оценката на моторните симптоми са представени на таблица 26. Анализът на тежестта на моторните нарушения при двете групи ДТЛ пациенти не показва значими разлики както в общата моторна оценка, така и в тежестта на отделните моторни симптоми.

## 7.2. ДИСКУСИЯ

Връзката между БП-Д и ДТЛ все още не е напълно изяснена, като са налице както прилики, така и разлики. В настоящото проучване ние сравняваме когнитивните и моторни симптоми на пациенти с много лека ДТЛ и БП-Д. При подробното невропсихологично изследване на пациентите се установява, че ДТЛ пациентите показват много по-обширни дефицити в областите на внимание/екзекутивни функции и конструктивни умения в сравнение с БП-Д пациентите. При последващия логистичен регресионен анализ на базата на когнитивния профил коректно са били класифицирани 88,2% от пациентите с ДТЛ и БП-Д. Най-значим предиктор за диагностично категоризиране на пациентите е тестът “рисуване на пентагон”. В допълнение, БП-Д пациентите демонстрират в сравнение с ДТЛ пациентите по-значимо моторно влошаване, базирано основно на допаминергичните симптоми (тремор в покой и брадикинезия). Тези данни се подкрепят и от резултатите от DatScan изследването, което установява значимо по-слабо натрупване на радиофармацевтика в двата путамена при БП пациентите в сравнение с ДТЛ пациентите.

В настоящото проучване наред с по-изразените нарушения в областта на внимание/екзекутивни функции при ДТЛ ние също така установяваме, че дори и пациентите с много лека ДТЛ са неспособни да се справят със задачите при които се използват конструктивни умения в сравнение с БП-Д пациентите с много лека деменция. Кормак и колеги (Cormack F et al., 2004) установяват силна връзка между общата оценка на MMSE и CAMCOG с „копирането на пентагон“ при БП-Д пациентите, но не и при пациентите с ДТЛ. Авторите предполагат, че докато при БП-Д нарушенията в конструктивните способности се развиват пропорционално на нарушенията в глобалната когниция, то при ДТЛ се наблюдава селективно нарушение на конструктивните способности над и извън глобалните нарушения. Няколко други автори също така отбелязват, че при ДТЛ пациенти нивото на зрително-пространствени нарушения е диспропорционално по-тежко в сравнение с дефицитите в другите когнитивни области (Aarsland et al., 2003; Hamilton JM et al., 2008). При сравнително невроизобразяващо проучване между пациенти с БП-Д и ДТЛ се съобщава за по-изразена атрофия на париетална и окципитална кора при ДТЛ в сравнение с БП-Д (Beyer MK et al., 2007). Тези данни биха могли да обяснят по-лошото зрително-пространствено изпълнение на ДТЛ пациентите в сравнение с БП-Д пациентите.

В настоящото проучване при сравняване на моторните симптоми на пациентите с начална много лека ДТЛ и БП-Д ние установяваме, че БП-Д пациентите имат значително по-тежък моторен дефицит в сравнение с ДТЛ пациентите. Този по-тежък дефицит се дължи най-вече на по-тежките допаминергични симптоми (тремор в покой и брадикинезия). Тези данни корелират и с резултатите от невроизобразяващото ни подизследване, при което установявам, че в началния стадий на заболяването е налице значима разлика в натрупването на радиофармацевтика в двата путамена между пациентите с БП и ДТЛ, като пациентите с БП показват значимо по-слабо натрупване на радиофармацевтика в сравнение с ДТЛ пациентите. *In vivo* проучвания също така демонстрират по-изразена клетъчна загуба в субстанция нигра при БП-Д в сравнение с ДТЛ (Piggot et al., 1999).

В настоящото проучване ние също така сравняваме клиничния и невропсихологичен профил на ДТЛ пациенти с много лека и лека деменция с оглед търсенето на маркери за прогресията на дементния синдром. Ние установяваме, че по-бързата прогресия на деменцията до стадий на лек дементен синдром е обвързана основно с влошаване в областите на внимание/екзекутивни функции, зрително-пространствени умения, както и извличането и кодирането от епизодичната памет. Логистичният регресионен анализ разкрива, че паметовият профил е най-строгийт предиктор за по-бърза прогресия на деменцията. В допълнение, ние установяваме че прогресията на деменцията при ДТЛ до стадий на лека деменция е свързана с нарастване на зрителните халюцинации, но не и с промяна на моторния профил.

В областта на паметта ДТЛ пациентите с много лека деменция показват паметов профил типичен за субкортикален тип деменция, който включва лошо свободно припомняне, подобро общо припомняне, малко интрузии и относително съхранено разпознаване, което насочва към дефицити в извличането (Petrova et al., 2012). За разлика от тях, ДТЛ пациентите с лека деменция демонстрират паметов профил, който отчасти наподобява типичния субкортикален паметов профил (нарушено свободно припомняне с подобро подпомагане) и отчасти типично наблюдавания при кортикална деменция (увеличен брой на интрузии в непосредственото припомняне и нарушено разпознаване) (Kramer et al., 1988). Тези данни предполагат, че нарушенията в епизодичната памет при ДТЛ с лек дементен синдром вероятно се дължат на дефицити както в извличането, така и в кодирането. Тези данни са в съответствие с резултатите от проведено невроизобразяващо изследване, което показва, че докато на стадий на леко когнитивно нарушение хипокампалният обем и степента на атрофията са в диапазона на нормата при ДТЛ пациентите, то с прогресията на деменцията медиалната темпорална атрофия нараства (Tam et al., 2005).

Зрителните халюцинации са едни от основните черти за диагнозата ДТЛ. Интерес представлява фактът, че по-бързата прогресия на когнитивния дефицит до стадий на лек дементен синдром при ДТЛ е свързана с нарастване на честотата на зрителните халюцинации.

Хардинг и колеги (Harding et al., 2002) установяват ранна по-голяма плътност на телцата на Леви в парахипокампалната и долната темпорална кора при ДТЛ пациентите с добре оформени зрителни халюцинации. Някои автори предполагат, че нарастването на плътността на телцата на Леви би могло да е свързано с по-голямата тежест на деменцията при ДТЛ (Haroutunian et al., 2000).

В заключение, резултатите от настоящото проучване насочват към разбирането, че БП-Д и ДТЛ пациентите в стадий на много лек дементен синдром показват различен профил на когнитивни нарушения. В допълнение, в стадия на много лек дементен синдром моторните симптоми, и то тези свързани с допаминергичната медиация, са по-изразени при БП-Д в сравнение с ДТЛ. Последните резултати са в съответствие и с резултатите от проведената 123I-IOFLUPANE еднофотонна емисионна томография (DATSCAN) за по-изразено намаление на допаминергичната аферентация към путамена при БП в сравнение с ДТЛ. На базата на когнитивния профил коректно са били класифицирани 88,2% от пациентите с ДТЛ и БП-Д. Най-значим предиктор за диагностично категоризиране на пациентите е тестът “рисуване на пентагон”. В допълнение, прехода от стадия от много лек към лек дементен синдром при ДТЛ пациентите е обвързан с влошаване в областите на внимание/екзекутивни функции, зрително-пространствени умения и епизодична памет, както и с нарастване на зрителните халюцинации. Най-значим предиктор за по-бърза прогресия на деменцията при ДТЛ е паметовият профил.

## **8. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

Целта на настоящото проучване е сравняване на резултатите от късолатентните зрителни, слухови и соматосензорни предизвикани потенциали при БП пациенти с ранен и напреднал стадий на заболяването, базирайки се на новите диагностични критерии за напреднал стадий на БП с оглед търсенето на неврофизиологични маркери за прогресия на заболяването. В допълнение да се изследва и връзката на потенциалните неврофизиологични маркери с моторните и немоторни симптоми на заболяването.

### **8.1. РЕЗУЛТАТИ**

#### **8.1.1. Сравнително изследване на резултатите от късолатентни зрителни предизвикани потенциали при пациенти с болест на Паркинсон според стадия на заболяването**

На таблица 27 при сравняване на пациентите с ранна и напреднала БП резултатите от проведения анализ не показват значими разлики между групите по отношение на актуална възраст и образователен ценз

Таблица 27 Характеристики на двете групи БП пациенти с ранен (БП-Р) и напреднал (БП-Н) стадий на заболяването с п-ЗПП

Характеристики	БП-Р (n=38)	БП-Н (n=38)	P=
Актуална възраст	61,8 (7,8)	65,1 (7,5)	0,06
Продължителност на заболяването	2,4 (2,1)	10,5 (4,0)*	0,00
Образование	13,7 (2,8)	14,5 (3,1)	0,32
MMSE	27,8 (1,6)	27,3 (1,6)	0,19
Mini Mental Parkinson	28,9 (1,9)	26,1 (2,8)*	0,00
Амплитуда N75/P100 (контр)	10,2 (6,2)	7,0 (4,8)*	,02
Амплитуда N75/P100 (ипсил)	10,1 (6,2)	7,0 (4,9)*	0,02
Амплитуда N75/P100(общо очите)	11,4 (6,8)	8,3 (6,3)*	,04

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; \*  $p < 0,05$ ;

. Не се отчитат също така разлики в глобална когнитивна оценка измерена посредством MMSE, но при оценка на глобалната когниция посредством MMR БП-Н пациентите са със значимо по-нисък резултат в сравнение с БП пациентите в ранен стадий. Анализът t-test ( $p < 0,05$ ) на резултатите от продължителност и възраст на начало на заболяването също установява значими разлики между двете групи пациенти. БП пациентите в напреднал стадий на заболяването са със значимо по-ранно начало и по-голяма продължителност на заболяването в сравнение с пациентите в ранен стадий на заболяването. При „патерн“ зрителни предизвикани потенциали се наблюдава значимо по-ниска амплитуда на N75/P100 (контралатерна хемисфера, ипсилатерална хемисфера и общо за двете очи) при пациентите с напреднала БП спрямо пациентите с ранна БП. Не се наблюдават значими междугрупови различия по отношение на латентността на P100, както и по отношение на амплитудата на P100/N145.

### **8.1.2. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ГРУПИТЕ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С НОРМАЛНА И РЕДУЦИРАНА АМПЛИТУДАТА НА N75/P100**

При последващото сравнително проучване (таблица 28) между БП пациентите с нормална (БП-НА) и тези с едностранно и/или двустранно редуцирана амплитуда (БП-РА) на N75/P100

резултатите от проведеня t-test не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта (актуална и на начало на заболяването) и стадия на двигателни нарушения (H&Y stage). Анализът t-test ( $p < 0,05$ ) на резултатите от продължителност на заболяването установява, че БП пациентите с намалена амплитуда на N75/P100 са със значимо по-голяма продължителност на заболяването в сравнение с пациентите с нормална амплитуда на N75/P100. При изследване на моторните симптоми резултатите от анализа не показват значими разлики между двете групи БП пациенти по отношение на общата оценката на тежестта на моторните симптоми (UPDRS III), както и по отношение на тремора, брадикинезията и постуралната нестабилност. При анализ на резултатите от изследване на ригидността се установява, че редуцията на амплитудата на N75/P100 при БП се свързва със значимо нарастване на ригидността на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) страна.

От проведеня сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на теста за глобална когнитивна оценка се установява, че БП пациентите с намалена амплитуда на N75/P100 показват значимо по-ниски резултати на ММП в сравнение с БП пациентите с нормална амплитуда на N75/P100.

Таблица 28: Характеристики на двете групи БП пациенти, разделени според амплитудата N75/P100 на ЗПП с нормална (БП-НА) и редуцирана (БП-РА) амплитуда.

Характеристики	БП-НА(n=23)	БП-РА(n=53)	P=
Актуална възраст	61,5 (5,9)	63,7 (8,6)	0,27
Продължителност заб.	4,6 (4,0)	7,4 (5,4)*	0,03
Hoehn & Yahr stage	2,4 (0,7)	2,7 (0,7)	0,31
Ригидност (контрал.)	2,7 (1,6)	3,7 (1,5)*	0,03
UPDRS III (общо)	28,8 (9,6)	31,3 (9,8)	0,38
Mini Mental Parkinson	29,1 (1,4)	27,1 (2,9)*	0,00
NMSS(сърдечно-съдова)	0,5 (0,8)	2,6 (3,9)*	0,04

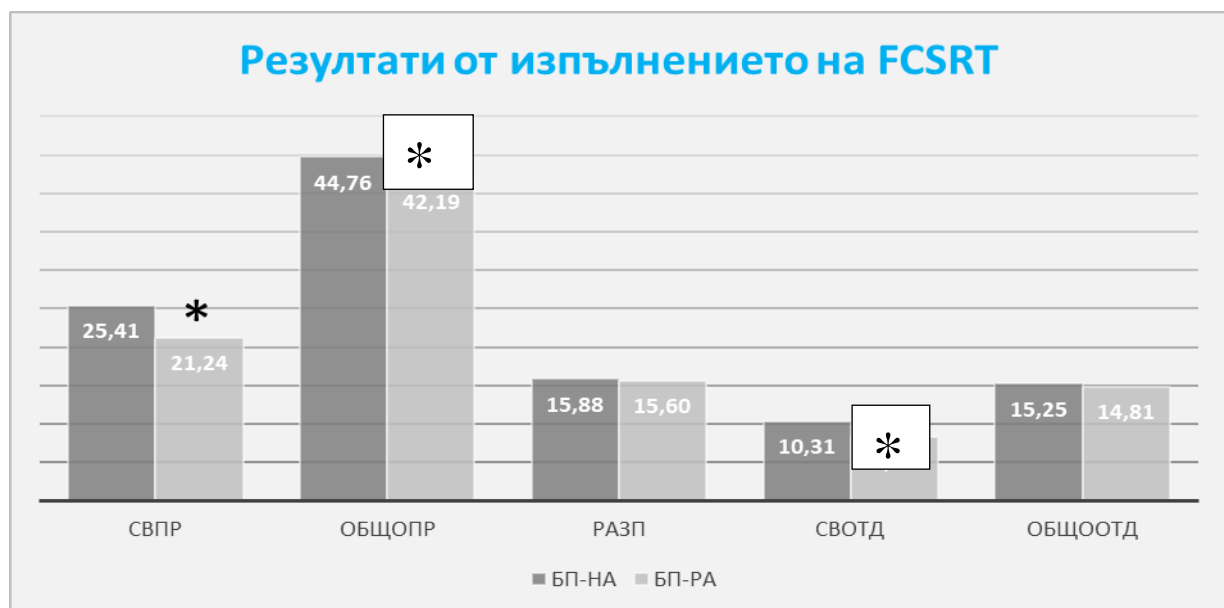
Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; UPDRS -Unified Parkinson's Disease Rating Scale.\*  $p < 0,05$ ;

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (таблица 28) се наблюдават значителни разлики между двете групи в скалата за оценка на сърдечно-

съдовата система и по-специално на симптомите свързани с ортостациона хипотония (NMSS сърдечно-съдова подскала), като БП пациентите с редукция на амплитудата на N75/P100 демонстрират значимо по-високи резултати (т.е. по-голяма тежест на изявата) в сравнение с БП пациентите с нормална N75/P100 амплитуда. Не се наблюдават значими разлики между двете групи в скалата за оценка на депресивните симптоми (BDI,  $p=0,77$ ), дневната сънливост (Epworth sleepiness scale,  $p=0,29$ ), скалата за апатия (Apathy scale,  $p=0,21$ ), както и в скалата за оценка на качеството на живот (PDQ 39,  $p=0,87$ ).

Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието и екзекутивните функции при двете групи посредством t-test не показва значим разлики между групите. При теста за оценка на краткосрочната памет (digit span forward) анализът на данните също не показва значими различия между двете групи БП пациенти.

При изследване на вербалната епизодична памет (фигура 2) t-test анализът показва значимо по-ниски резултати в свободното (непосредствено и отдалечено) и общото непосредствено припомняне при групата с БП пациентите с намалена амплитуда на N75/P100 в сравнение с БП пациентите с нормална амплитуда на N75/P100. В общо отдалеченото припомняне, както и в разпознаването не се наблюдават значими различия между изследваните групи.



Фигура 2: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test). СВПр = свободно припомняне; ОбщОПр = общо припомняне; Разп = разпознаване; СВОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщОТд = общо отдалечено припомняне.  $P < 0,05$

По отношение на теста за оценка на назоваването (BNT) анализът на данните не показва значими разлики между двете групи пациенти. При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) t-test също не показва значими междугрупови разлики. При тестовите,

които оценяват зрително-пространствените и конструктивни умения, анализът на данните също не показва значими разлики между двете групи.

### 8.1.3. СРАВНИТЕЛНО МОЗЪЧНО-СТВОЛОВИТЕ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ (МССПП) ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

На таблица 29 при сравняване на резултатите на пациентите с ранна и напреднала БП анализът не показва значими разлики между групите по отношение на възрастта (актуална и на начало на заболяването) и образованието. Анализът t-test ( $p < 0,05$ ) на резултатите от продължителност и тежест на заболяването (H&Y stage) установява значими разлики между двете групи пациенти. БП пациентите в напреднал стадий на заболяването са със значимо по-голяма продължителност и тежест на заболяването в сравнение с пациентите в ранен стадий на заболяването.

**Таблица 29:** Характеристики на БП-Р и БП-Н групите в мсСПП изследване

Характеристики	БП-Р(n=33)	БП-Н(n=33)	P=
Актуална възраст	61,3 (7,8)	64,0 (8,4)	0,187
Продължителност заб.	2,4 (1,8)	9,7 (4,8)*	0,0001
Mini Mental Parkinson	28,8 (1,9)	26,5 (2,9)*	0,002
Hoehn & Yahr stage	2,1 (0,4)	2,9 (0,6)*	0,0001
Интерпик III-V вълна	1,9 (0,2)	2,1 (0,3)*	0,05

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. \*  $p < 0,05$ .

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка (Таблица 29) се установява, че БП пациентите в напреднал стадий показват значимо по-ниски резултати на ММП в сравнение с БП пациентите в ранен стадий. При последващото сравняване на резултатите от мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали между двете групи пациенти при пациентите с напреднала БП се наблюдава значително удължена на интерпиковата латентност на III-V вълна на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) страна спрямо пациентите с ранна БП. Не се наблюдават значими разлики в параметрите на изследваните мозъчностволови слухови предизвикани потенциали между двете групи БП пациенти при стимулация на ипсилатералната (т.е. по-изявената клинично) страна. Не се наблюдават също значими разлики в общата оценка

на параметрите на изследваните мозъчностволови слухови предизвикани потенциали между групите БП пациенти в ранен и напреднал стадий на заболяването.

### **8.1.3. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ГРУПИТЕ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С НОРМАЛНА И УДЪЛЖЕНА ИНТЕРПИКОВА ЛАТЕНТНОСТ НА III-V ВЪЛНА НА КОНТРАЛАТЕРАЛНИЯ МОЗЪЧНО-СТВОЛОВ СЛУХОВ ПРЕДИЗВИКАН ПОТЕНЦИАЛ**

На таблица 35 при сравняване на БП пациентите с нормална (БП-НИЛ) и удължена (БП-УИЛ) контралатерална интерпикова латентност на III-V вълна резултатите от анализа не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта (актуална и на начало на заболяването) и образованието.

**Таблица 30:** Характеристики на двете групи БП пациенти с нормално (БП-НИЛ) и удължена (БП-УИЛ) интерпикова латентност на III/V вълна

<b>Характеристики</b>	<b>БП-НИЛ(n=45)</b>	<b>БП-УИЛ (n=21)</b>	<b>P=</b>
Актуална възраст	62,5 (7,7)	63,0 (9,2)	0,18
Продължителност на заб.	4,9 (4,5)	8,7 (5,7)*	0,01
MMSE	27,6 (1,6)	27,4 (1,9)	0,70
MMP	28,1 (2,5)	26,8 (3,0)	0,13
H&Y stage	2,4 (0,6)	2,8 (0,7)*	0,05
Постурална нестабилност	1,4 (1,1)	2,4 (1,5)*	0,01
UPDRS III (общо)	25,5 (8,7)	32,1 (10,1)*	0,02
Тремор(контралатерално)	0,7 (1,2)	1,5 (1,5)	0,06
Тремор (общо)	3,1 (2,7)	4,5 (3,4)	0,06

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; MMP = Mini Mental Parkinson; H&Y = Hoehn & Yahr стадия; \*  $p < 0,05$ .

Анализът t-test ( $p < 0,05$ ) на резултатите от продължителност и тежест на заболяването (H&Y stage) установява значими разлики между двете групи пациенти. БП пациентите с

удължена интерпикова латентност на III-V вълна са със значимо по-голяма продължителност и тежест на заболяването в сравнение с пациентите с нормална интерпикова III-V латентност. При изследване на моторните симптоми резултатите от анализа показват, че БП пациентите с удължен интерпиков интервал между III-V вълна са със значимо по-голяма обща оценка на моторните симптоми (UPDRS III), т.е. с по-изразена тежест на моторните симптоми. При оценка на отделните кардинални моторни симптоми на заболяването се установява, че БП пациентите с удължен интерпиков интервал между III-V вълна са със значимо по-изразена постурална нестабилност, като се наблюдава и тенденция за по-изразен тремор (общ и на контралатералната страна) в сравнение с БП пациентите с нормален интерпиков интервал между III-V вълна. От проведеня сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка се установява, че БП пациентите с удължена интерпикова латентност на III-V вълна показват значимо по-ниски резултати на ММП в сравнение с БП пациентите с нормална интерпикова латентност на III-V вълна. Резултатите от MMSE скалата за глобална когнитивна оценка не показват значими разлики между двете групи. Резултатите от подробното невропсихологичното изследване също не показва значими разлики между двете групи в тестовете за изследване на различните области (внимание/екзекутивни функции, памет, реч и зрително-пространствени/конструктивни умения) на когницията. При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (таблица 31) се наблюдават значителни разлики между двете групи в скалата за оценка на депресивните симптоми (Beck Depression Inventory) и скалата за апатия (Apathy scale).

**Таблица 31:** Резултати от скалите за немоторна оценка

Характеристики	БП-НИЛ	БП-УИЛ	P=
Beck Depression Inventory	8,6 (6,8)	16,3 (9,5)*	0,01
Epworth sleepiness scale	6,8 (4,3)	10,2 (5,4)	0,06
Apathy scale	9,7 (4,6)	14,4 (5,2)*	0,02
NMSS (общо)	39,0 (22,7)	44,9 (21,6)	0,56
PDQ 39 (мобилност)	10,1 (8,2)	15,8 (10,2)	0,10
PDQ 39 (ADL)	6,6 (6,2)	11,0 (6,1)	0,06
PDQ 39 (общо)	38,8 (28,0)	56,0 (31,8)	0,14

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; PDQ-39 - Parkinson's Disease Questionnaire; NMSS - Non-Motor Symptoms Scale;

БП пациентите с удължен интерпиков интервал между III-V вълна демонстрират значимо по-високи резултати (т.е. по-голяма тежест на изявата) и в двете скали в сравнение с БП пациентите с нормална интерпикова латеност между III-V вълна. Наблюдава се също така тенденция към по-изразена дневна сънливост (Epworth sleepiness scale) и по-изразено влошаване в ежедневиите дейности (PDQ 39 ADL) при БП пациентите с удължен интерпиков интервал между III-V вълна в сравнение с БП пациентите с нормален интерпиков интервал между III-V вълна.

#### **8.1.4. СРАВНИТЕЛНО СОМАТОСЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ (ССПП) ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

При сравнителен анализ на параметрите на изследваните късолатентни соматосензорни предизвикани потенциали от н. медианус между двете групи БП пациенти при стимулация на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) или ипсилатералната страна не се наблюдават значими разлики. Не се наблюдават също значими разлики в общата оценка на параметрите на изследваните късолатентни соматосензорни предизвикани потенциали от н. медианус между групите БП пациенти в ранен и напреднал стадий на заболяването.

## **8.2. ДИСКУСИЯ**

В настоящото проучване ние установяваме някои значими промени в късолатентните зрителни и слухови, но не и в соматосензорните предизвикани потенциали в прехода от ранна към напреднала болест на Паркинсон, базирайки се на новите диагностични критерии за диагноза на напреднал стадий на заболяването (Antonini et al., 2018).

Зрителните нарушения и особено фовеалните зрителни нарушения се съобщават като чести немоторни симптоми при пациенти с БП (Bodis-Wollner, 2009). При това въвличането на зрителната система според някои автори би могло да е маркер за БП наред с другите немоторни симптоми, които се развиват дори и преди началото на моторните симптоми (Chaudhuri KR et al., 2009; Arrigo et al., 2017). Зрителните предизвикани потенциали са полезен неивазивен неврофизиологичен метод за измерване на интегритета на целия зрителен път от ретината до окципиталната кора. Патоанатомични и функционални изследвания насочват към възможно засягане на целия зрителен път от ретината до окципиталната кора при пациентите с болест на Паркинсон при водещо засягане на допаминергичната невротрансмитерна система (Arrigo et al., 2017). Някои автори предполагат, че допълнителна дисфункция в други медиаторни системи, същите като норадренергичната, биха могли да допринасят за зрителните нарушения при БП (He S et al., 2018; Okuda E et al., 1995). В настоящото проучване ние установяваме от една страна връзки на намалението на амплитудата на N75/P100 с нарушенията в извличането от епизодичната памет и ригидността, които се приема, че са свързани с допаминергичната

дисфункция при БП (Taylor AE et al., 1986; Agid Y et al., 1990; Bonnet AM et al., 1987). От друга страна ние също така установяваме връзка на намалението на амплитудата на N75/P100 с нарастване на ортостатичните симптоми, които отчасти се свързват с норадренергична дисфункция при БП (Fereshtehnejad Set al., 2014; Jain S and Goldstein DS, 2012). На базата на тези наблюдения ние бихме могли да предположим, че намалението на амплитудата на N75/P100 при прехода от ранна към напреднала БП би могло да се дължи на допълнителното задълбочаване на допаминергичните и норадренергичните дисфункции при пациентите с напреднала БП.

Проучвания върху слуховите нарушения при пациенти с болест на Паркинсон насочват към по-голяма честота на слуховите нарушения при БП пациентите в сравнение с контролни лица без БП (Yyilmaz et al., 2009; Vitale et al., 2012; Lai et al., 2014; Pisani et al., 2015; Shetty et al., 2019), като се наблюдава и връзка между тежестта на слуховите нарушения със стадия на моторните нарушения, измерен посредством H&Y скалата (Vitale et al., 2016). Наред с периферните нарушения на слуха редица проучвания през последните години насочват също така и към нарушения в слуховата преработка при БП пациентите в сравнение с контролните лица (Guehl et al., 2008, Lewald et al., 2004, Vitale et al., 2016; Folmer et al., 2017; Shetty et al., 2019). Мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали са широко използвани за тестване на слуховата система и за диагноза и локализация на патология засягаща мозъчно-стволовите пътища. Предполагаеми генератори за вълна III са кохлеарното ядро или медиалното горно оливарно ядро и латералният лемнискус, като е възможна и електрическа активност от централното ядро на хипоталамуса за вълна V (Liu C. et al., 2017), като интерпиковата латентност на III–V вълна съответно представлява проводното време от долната част на понса до долната част на мезенцефалона. В проведеното от нас изследване ние установяваме, че при прехода от ранна към напреднала БП се наблюдава значимо удължаване на контралатералната интерпиковата латентност на III–V вълна. Нарастването на тази интерпикова латентност при БП пациентите корелира с нарушенията на някои немоторни и моторни симптоми, за които се приема, че сами по себе си са обвързани с нарушенията в някои мозъчностволови ядра т.е. рафе ядрата (апатия, депресия) (Krogias Cet al., 2016; Richter Det al., 2018) и педункулопонтиното ядро (сънливост, постурална нестабилност) (French I et al., 2018).

Проучвания върху сетивните нарушения при болестта на Паркинсон през последните години обръщат все по-голямо внимание и на възможното периферно-нервно засягане при БП на базата на наблюдаваната патология на тънките (Donadio et al., 2014; Doppler et al., 2014; Nolano et al., 2008) и дебели влакна (Nolano et al., 2017) като възможна присъща характеристика на заболяването. В допълнение, на фона на продължителното лечение с Л-ДOPA се съобщава за допълнително засягане на дебелите влакна при БП пациенти (Rajabally et al., 2011; Ceravolo et al., 2013; Nolano et al., 2017), но не и на тънките влакна (Nolano et al., 2017) в резултат на предполагаемия селективен невротоксичен ефект на L-DOPA върху дебелите влакна. Базирайки

се на тези данни, ние бихме могли да предположим, че с прехода от ранна към напреднала БП ще се наблюдават и промени в периферното/централното провеждане на ССПП. В настоящото проучване обаче ние не установяваме разлики между БП групите в параметрите на ССПП при стимулация на н. медианус, т.е. не се наблюдават значими разлики в периферното и централното провеждане до първичната соматосензорна кора на информацията от горни крайници при прехода от ранна към напреднала БП.

В заключение, базирайки се на резултатите от настоящото проучване, ние бихме могли да приемем, че едностранното/двустранното редуциране на амплитудата на N75/P100 при п-ЗПП и удължаването на контралатерална интерпикова латентност на III-V вълна при мССПП биха могли да са допълнителни неврофизиологични биомаркери за прехода от ранна към напреднала болест на Паркинсон.

## **9. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР**

Целта на настоящото проучване да се сравнят резултатите от късолатентните (зрителни и слухови) предизвикани потенциали при недементни ЕТ и БП пациенти с оглед търсенето на потенциални неврофизиологични маркери за диагноза и диференцирането на двете заболявания. В допълнение, изследване на възможните връзки на потенциалните неврофизиологични маркери с клиничните (моторни и немоторни) прояви на двете заболявания.

### **9.1. РЕЗУЛТАТИ**

#### **9.1.1. СРАВНИТЕЛНО П-ЗПП ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР**

При сравняване на актуалната възраст, пол и образователен ценз не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с контролните лица (таблица 32).

По отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка както ЕТ пациентите, така и БП пациентите показват значими отклонения спрямо контролните лица в MMSE и DRS, като не се наблюдават значими междугрупови различия между двете групи пациенти. При сравняване на общите (общо от двете очи) „патерн“ зрителни предизвикани потенциали както БП, така и ЕТ пациентите показват значимо по-ниски амплитуди на N75/P100 и P100/N145 спрямо контролните лица. В допълнение, пациентите с болест на Паркинсон, но не и ЕТ пациентите показват също значимо по-голяма латентност на P100 спрямо контролните лица. Не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с болест на Паркинсон и тези с есенциален тремор.

**Таблица 32:** Характеристики на групите

Характеристики	Контроли(N=32)	БП(N=76)	ЕТ(N=25)
Актуална възраст	60,5 (7,1)	63,2 (7,8)	59,8 (14,0)
Mini Mental State Examination	28,7 (1,0) <sup>ab</sup>	27,6 (1,6)	27,8 (1,4)
Лат P100	213,8 (20,0) <sup>a</sup>	249,3 (45,4)	237,8 (39,7)
Амплитуда N75/P100	16,7 (11,5) <sup>ab</sup>	9,7 (6,8)	10,5 (6,7)
Амплитуда P100/N145	16,7 (8,8) <sup>ab</sup>	8,6 (6,9)	9,7 (7,2)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. \*  $p < 0,05$ .

В допълнение при последващия paired sample t-test не се установяват значими разлики в латентностите на P100 между ипсилатералното и контралатералното око ( $t=0,389$ ;  $p=0,698$ ), както и между ипсилатералната и контралатералната хемисфера ( $t=1,043$ ;  $p=0,300$ ) при БП пациентите. Не се установяват също така интерхемисферни различия по отношение на амплитудата на N75/P100 ( $t=-0,045$ ;  $p=0,964$ ), както и на амплитудата на P100/N145 ( $t=-0,592$ ;  $p=0,556$ ) при БП пациентите.

#### 9.1.1.1. КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ П-ЗПП И КЛИНИЧНИТЕ (МОТОРНИ И НЕМОТОРНИ) СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

**Таблица 33:** Корелации с характеристики на промените в ЗПП при БП.

Характеристики	Свързани P100	Pearson correlation	p
Актуална възраст	Латентност P100	0,381*	0,001
Продължителност заб	Амплитуда N75/P100	-0,336*	0,003
Mini Mental Parkinson	Амплитуда N75/P100	0,385*	0,004
	Амплитуда P100/N145	0,295*	0,029
Hoehn & Yahr стадия	Латентност P100	0,159	0,239
	Амплитуда N75/P100	-0,161	0,223
	Амплитуда P100/N145	-0,132	0,320

При БП пациентите (таблица 33) напредването на възрастта (актуална и на начало на заболяването) и по-ниският образователен ценз се свързват с нарастване на латентността на P100, докато по-голямата продължителност на заболяването се свързва с амплитудата на N75/P100. Не се наблюдава корелация между резултатите от скалата за оценка на моторния стадий на заболяването (Hoehn & Yahr скалата) и показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели. По отношение на когницията при БП пациентите се наблюдава значима връзка между глобалната когнитивна оценка (изследвана посредством ММП) от една страна и амплитудите на N75/P100 и P100/N145 от друга страна.

**Таблица 34:** Корелации с резултати от внимание/екзекутивни функции, реч и вербална епизодична памет (Free and Cued Selective Reminding Test).

Характеристики	Свързани P100 отговори	Pearson correlation	p
MCST (ПЕ)	Латентност P100	0,316*	0,037
Stroop test 1	Амплитуда N75/P100	0,295*	0,027
	Амплитуда P100/N145	0,341*	0,010
Свободно Припомняне (бр)	Амплитуда N75/P100	0,318*	0,012
	Амплитуда P100/N145	0,281*	0,027
Свободно Отдалечено (бр)	Латентност P100	-0,329*	0,012
	Амплитуда N75/P100	0,268*	0,039
	Амплитуда P100/N145	0,317*	0,014
Категориална флуидност	Амплитуда P100/N145	0,260*	0,048
Литерална флуидност	Амплитуда P100/N145	0,277*	0,040

MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации; \*P<0,05.

При последващата оценка на нарушенията в отделните когнитивни области се установява, че при БП нарушенията в зрителните предизвикани потенциали са свързани със засягане на някои тестове на внимание/екзекутивни функции, епизодична памет и вербална флуентност (Таблица 34). В областта на внимание/екзекутивни функции при БП пациентите се наблюдава значимо нарастване на латентността на P100 с нарастване на броя на персеверативните грешки на MCST. Наблюдават се също така връзки на нарастването на Stroop test част 1 с нарастване на амплитудите на N75/P100 и P100/N145. В областта на епизодичната памет при БП пациентите се наблюдава връзка между намалението на амплитудите на N75/P100 и P100/N145 със спада в резултатите от свободно (непосредствено и отдалечено)

припомняне FCSRT, както и на нарастване на латентността на P100 със спада в свободно отдалечено припомняне на FCSRT. В областта на речта спадът в резултатите от тестовете за категориална и литерална флуидност е свързан с намаление на амплитудата на P100/N145. Не се наблюдават корелации между резултатите от BNT и показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели. При тестовете, които оценяват конструктивни и зрително-пространствени умения (конструиране и CDT), анализът на данните също не показва значими корелации с показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели.

При изследване на кардиналните моторни симптоми, както и на общата моторна оценка резултатите от анализа също не показват значителни корелации с показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели с изключение на наличието на връзка между намаление на амплитудата на N57/P100 с нарастването на ригидността на контралатералната (т.е. по-слабо засегнатата страна; Pearson correlation=-0,370; p=0,004). В допълнение при последващия paired sample t-test се установяват значими разлики в контралатералния спрямо ипсилатералния тремор (t=-4,535; p=0,0001), както и между контралатералната спрямо ипсилатералната брадикинезия (t=-5,489; p=0,0001) при БП пациентите. Значими разлики се наблюдават и между изразеността на ригидност на контралатералната и ипсилатералната (т.е. по-засегнатата спрямо по-слабо засегнатата) страна (t=-7,865; p=0,0001) при БП пациентите.

### 9.1.1.2. КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ П-ЗПП И КЛИНИЧНИТЕ (МОТОРНИ И НЕМОТОРНИ) СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

**Таблица 35:** Корелации между демографските/клинични характеристики и ЗПП при ЕТ.

Характеристики	Свързани P100 отговори	Pearson correlation	p
MMSE	Амплитуда N75/P100	0,426	0,078
	Амплитуда P100/N145	0,562*	0,015
MMP	Амплитуда N75/P100	0,442	0,075
	Амплитуда P100/N145	0,535*	0,027
TMT-A (sec)	Амплитуда N75/P100	-0,457	0,056
	Амплитуда P100/N145	-0,551*	0,018
TMT-B (sec)	Амплитуда N75/P100	-0,337	0,171
	Амплитуда P100/N145	-0,515*	0,029
Категориална флуидност	Амплитуда N75/P100	0,583*	0,011
	Амплитуда P100/N145	0,448	0,062

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. MMSE = Mini Mental State Examination; MMP = Mini Mental Parkinson; \* p<0,05.

При пациентите с есенциален тремор по-ниските показатели в „патерн“ зрителните предизвикани показатели не корелират с демографските показатели (таблица 35). Наблюдава се обаче връзка между нарастване на резултатите от двете скали за глобалната когнитивна оценка (ММП, MMSE) от една страна с нарастване на амплитудата на P100/N145 от друга страна. При последващата оценка на нарушенията в отделните когнитивни области се установява, че нарушенията в зрителните предизвикани потенциали са обвързани със засягане на някои аспекти на внимание/екзекутивни функции. В областта на внимание/екзекутивни функции при ЕТ пациентите се наблюдава значимо намаление на амплитудата на P100/N145 при нарастване на времето за изпълнение на ТМТ А и ТМТ Б теста.

В областта на речта спадът в резултатите от тестовете за категориалната флуидност е свързан с намаление на амплитудата на N75/P100. Не се наблюдават корелации между резултатите от BNT и показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели. При изследване на другите когнитивни области (вербалната епизодична памет и конструктивни/зрително-пространствени умения), както другите немоторни прояви Pearson correlation също не показват значими връзки на резултатите от тестовете с нарушенията в зрителните предизвикани потенциали. При оценка на тремора посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale резултатите от анализа също не показват значителни корелации както на общата оценка, така и на отделните подскали на TRS с по-ниските показатели от „патерн“ зрителните предизвикани показатели.

### 9.1.2. СРАВНИТЕЛНО МОЗЪЧНО-СТВОЛОВИТЕ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ (МССП) ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

На таблица 36 при сравняване на актуалната възраст, пола и образователния ценз не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с контролните лица.

**Таблица 36:** Характеристики и резултати от мсСПИ на групите

Характеристики	Контроли N=29	БП N=66	ЕТ N=22
Актуална възраст	62,8 (6,9)	62,9 (8,0)	61,4 (13,7)
MMSE	29,3 (0,6) <sup>a,b</sup>	27,6 (1,7)	27,8 (1,4)
Латентност III вълна	3,7 (0,1) <sup>a,b</sup>	3,9 (0,3)	3,9 (0,2)
Латентност V вълна	5,6 (0,1) <sup>a,b</sup>	5,9 (0,3)	5,9 (0,3)

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. DRS = Mattis Dementia Rating Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; \*  $p < 0,05$ .

По отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка както ЕТ пациентите, така и БП пациентите показват значими отклонения спрямо контролните лица в MMSE и DRS, като не се наблюдават значими междугрупови различия между двете групи пациенти. При сравнителното мсСПП изследване се установява, че като БП, така и ЕТ пациентите са със значимо по-голяма латентност на III и V вълна спрямо контролните лица. Не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с болест на Паркинсон и тези с есенциален тремор.

### 9.1.2.1. КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ МССПП И КЛИНИЧНИТЕ (МОТОРНИ И НЕМОТОРНИ) СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

При изследване на възможните връзки на различни демографски и клинични характеристики, включително глобалната когниция (MMSE, MMP) с наблюдаваните удължени латентности на III и V вълна Pearson тестът не показва значими корелации. При изследване на възможните връзки на резултатите от тестовете за оценка на отделните когнитивни области (внимание/екзекутивни функции, краткосрочна памет, вербалната епизодична памет, реч и конструктивни/зрително-пространствени умения) анализът на данните също не показва значими корелации с латентностите на III и V вълна. При изследване на възможната връзка на промените в латентностите на III и V вълна с изявата на други немоторни симптоми (таблица 37), обаче се установява значима връзка между удължаването на V вълна с нарастването на апатията при БП.

**Таблица 37:** Корелации с резултати от скалите за немоторна оценка

Характеристики	Свързани мсСПП отговори	Pearson correlation	p
Beck Depression Inventory	Латентност III вълна	-0,090	0,626
	Латентност V вълна	0,239	0,187
Epworth sleepiness scale	Латентност III вълна	-0,187	0,314
	Латентност V вълна	0,118	0,526
Apathy scale	Латентност III вълна	0,064	0,742
	Латентност V вълна	0,380*	0,042
NMSS (общо)	Латентност III вълна	-0,271	0,211
	Латентност V вълна	-0,214	0,327
PDQ 39 (общо)	Латентност III вълна	-0,240	0,219
	Латентност V вълна	0,018	0,926

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; PDQ-39 - Parkinson's Disease Questionnaire.; NMSS - Non-Motor Symptoms Scale;

При изследване на кардиналните моторни симптоми, както и на общата моторна оценка резултатите от анализа също не показват значителни корелации с латентностите на III и V вълна.

### 9.1.2.2. КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ МССПП И КЛИНИЧНИТЕ (МОТОРНИ И НЕМОТОРНИ) СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

При пациентите с есенциален тремор латентностите на III и V вълни не корелират с възрастта и продължителността на заболяването. По отношение на когницията (Таблица 38) при ЕТ пациентите, обаче се наблюдава значима връзка между глобалната когнитивна оценка (измерена посредством ММП) от една страна и латентностите на III и V вълни от друга страна.

**Таблица 38:** Корелации на клинични характеристики с промените в мсСПП при ЕТ.

Характеристики	Свързани мсСПП отговори	Pearson correlation	p
Продължителност на заболяването	Латентност III вълна	0,208	0,423
	Латентност V вълна	0,242	0,349
ММП	Латентност III вълна	-0,583*	0,011
	Латентност V вълна	-0,546*	0,019
ТМТ-В (sec)	Латентност III вълна	0,530*	0,020
	Латентност V вълна	0,311	0,195
Св Отд (брой)	Латентност III вълна	-0,502*	0,034
	Латентност V вълна	-0,450	0,061

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD. СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ММП = Mini Mental Parkinson; \*  $p < 0,05$ .

При последващата оценка на нарушенията в отделните когнитивни области се установява, че латентността на III вълна корелира с нарушения в някои аспекти на вниманието/екзекутивни функции (таблица 38). В областта на внимание/екзекутивни функции при ЕТ пациентите се наблюдава връзка между удължаването на латентността на III вълна и нарастване на времето за изпълнение на ТМТ В теста. При изследване на вербалната епизодична памет посредством Free and Cued Selective Reminding Test се установява връзка между спада в резултатите от тестовите от отдалеченото свободно припомняне с удължаването на латентността на III вълна.

При тестовите за изследване на речта, както и на конструктивни/зрително-пространствени умения не се наблюдават значими корелации между резултатите от тестовите и латентностите на III и V вълна.

При изследване на възможната връзка на промените в латентностите на III и V с изявата на други немоторни симптоми (таблица 39) се установява значима връзка между нарастването на латентността на III вълна и нарастването на депресивните симптоми при ЕТ пациентите.

**Таблица 39:** Корелации на резултати от скалите за неоторна оценка с промените в мСПП при ЕТ

Характеристики	Свързани мСПП отговори	Pearson correlation	p
Beck Depression Inventory	Латентност III вълна	0,623*	0,041
	Латентност V вълна	0,254	0,451
Epworth sleepiness scale	Латентност III вълна	-0,125	0,714
	Латентност V вълна	-0,056	0,870
Apathy scale	Латентност III вълна	0,503	0,139
	Латентност V вълна	0,515	0,128

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ;

При оценка на тремора посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; (таблица 40) резултатите от анализа показват значителни корелации, като нарастването както на общата оценка, така и на подскали А и В на TRS за оценка на тежестта на тремора са свързани с нарастване на латентността както на III, така и на V вълна. Нарастването на резултатите от подскалата за оценка на функционалната инвалидизация, дължаща се на тремора (подскала С на TRS), са свързани с нарастването на латентността изолирано на III вълна.

**Таблица 40:** Корелации на резултати от моторна оценка с промените в мСПП при ЕТ

Характеристики	Свързани мСПП отговори	Pearson correlation	p
TRS part A	Латентност III вълна	0,848*	0,000
	Латентност V вълна	0,711*	0,002
TRS part B	Латентност III вълна	0,732*	0,001
	Латентност V вълна	0,570*	0,021
TRS part C	Латентност III вълна	0,550*	0,034
	Латентност V вълна	0,433	0,107
TRS (общо)	Латентност III вълна	0,794*	0,000
	Латентност V вълна	0,633*	0,011

Данните са средно аритметични  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale.

## 9.2. ДИСКУСИЯ

В настоящото проучване при „патерн“ зрителни предизвикани потенциали както БП, така и ЕТ пациентите показват значимо по-ниски амплитуди на N75/P100 и P100/N145 спрямо

контролните лица. В допълнение, БП пациентите показват също значимо по-голяма латентност на Р100 спрямо контролните лица, докато ЕТ пациентите не показват значими различия спрямо контролните лица. Не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с болест на Паркинсон и тези с есенциален тремор.

При пациентите с болест на Паркинсон тези по-ниски показатели в „патерн“ зрителните предизвикани показатели корелират с някои демографски и клинични характеристики, както и с резултатите от някои тестове за изследване на когницията и контралатералната ригидност, но не и с резултатите от общата моторната оценка.

По отношение на когницията, при БП пациентите се наблюдава значима връзка между промените в пЗПП, както с глобалната когнитивна оценка, така и с някои от нарушенията в тестовете за оценка на внимание/екзекутивни функции, епизодичната памет и реч. Нарушения, за които се приема, че са свързани предимно с фронто-стриаталната дисфункция (Petrova M, Traykov L., 2012; Hodges JRet al., 1995).

По отношение на моторните нарушения, както се и предполага, ние установяваме ясна значима асиметрия на трите кардинални моторни симптоми – брадикинезия, ригидност и тремор при нашите пациенти с болест на Паркинсон. Въпреки това не се наблюдават значими разлики в параметрите на п-ЗПП нито между двете очи, нито между двете хемисфери на контралатералната и ипсилатералната (т.е. по-слабо към по-силно клинично изявена) страна. Нашите резултати показват, че няма функционална асиметрия в зрителната система при пациентите с болест на Паркинсон въпреки очевидната клинична моторна асиметрия. Подобни несъответствия между нарушенията в п-ЗПП и моторните нарушения са наблюдавани и от други автори (Sener et al., 2001). При последващия анализ с оглед изследване на възможните връзки между моторните симптоми с промените в п-ЗПП, ние установяваме само изорирана връзка между намаление на амплитудата на N75/P100 с нарастване на ригидността на по-слабо засегнатата страна при липса на корелации с другите кардинални симптоми, както и с общата моторна оценка на заболяването. Изолирани корелации само с отделни моторни симптоми, но не и с общата моторна оценка са наблюдавани и от други автори (Sener et al., 2001). Сенер и колеги (Sener et al., 2001). На базата на редица патологични, фармакологични и експериментални данни при хора и животни се предполага, че треморът, ригидността и брадикинезията биха могли да се разглеждат като представляващи по-чисти допаминергични манифестации на БП (Agid Y et al., 1990; Bonnet AM et al., 1987).

На базата на тези наблюдения ние бихме могли да предположим, че зрителните нарушения при БП биха могли да се дължат на водещо засягане на допаминергичната медиация, като тези нарушения се развиват успоредно със задълбочаване на когнитивните нарушения, свързани с тази медиация, както и отчасти с допа-сензитивните моторни симптоми на по-слабо засегнатата страна.

При есенциалния тремор, ние установяваме значимо по-ниски резултати на амплитудите на Р100 в сравнение с контролните лица. При пациентите с есенциален тремор тези по-ниски амплитуди на Р100 корелират с резултатите от някои тестове за изследване на когницията, но не и с резултатите от моторната оценка. По отношение на когницията при ЕТ пациентите се наблюдава значима връзка между намалението на амплитудите на Р100 със спада в глобалната когнитивна оценка (ММП, MMSE). При последващата подробна оценка на нарушенията в отделните когнитивни области се установява, че тези нарушения в зрителните предизвикани потенциали са обвързани със засягане предимно на някои аспекти на внимание/екзекутивни функции и реч, които се приема че са свързани с нарушения на връзките на фронто-церебеларния кръг с фронталната кора, което води до нарушения във фронталните функции, които понякога се приравняват с екзекутивните функции.

При мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали както при БП, така и при ЕТ пациентите се наблюдава значимо удължаване на латентностите на III и V вълна спрямо контролните лица. Не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с болест на Паркинсон и тези с есенциален тремор. При болестта на Паркинсон ние установяваме само корелация на общото осреднено удължаване на латентност на V вълна с нарастването на апатията при пациентите с болест на Паркинсон. При пациенти с болест на Паркинсон апатията се описва, като независим от депресията симптом (Aarsland D, et al., 2009), като се приема, че може да има значимо влияние върху качеството на живот. Транскраниално сонографско изследване установява връзка между промените в мозъчно-стволовите рафе ядра с апатия при БП (Richter Det al., 2018).

При есенциален тремор, промените в мСПП корелират както с някои немоторни прояви, така и с моторните нарушения при пациентите с есенциален тремор. По отношение на немоторните симптоми, промените в мСПП корелира както с глобалната когнитивна оценка, така и по-специално с нарушенията в някои аспекти на вниманието/екзекутивните функции и извличането от епизодична памет. В допълнение, тези промени корелира с нарастването на депресивните симптоми при ЕТ пациентите и на функционалната инвалидизация, дължаща се на тремора. По отношение на моторните прояви на заболяването както удължаването на латентността на III вълна, така и на V вълна корелират с нарастването като цяло на тежестта на тремора.

Проучвания върху нарушенията на слуха при пациенти с есенциален тремор съобщават за по-изразено нарушение на слуха при пациенти с ЕТ в сравнение с контролни лица (Ondo WG et al., 2003; Benito-León J et al., 2009). Ондо и колеги също така установяват връзка на слуховите нарушения при ЕТ пациентите с тежестта на тремора. Авторите приемат, че както есенциалният тремор, така и нарушенията в слуха биха могли да се дължат на абнормности в таламуса, като се има предвид, че при ЕТ пациентите се наблюдават абнормности в церебело-

таламичните пътища, а слуховите пътища включват corpus geniculatum mediale, разположено във вентралния таламус.

В заключение, в настоящото проучване ние установяваме, че групите пациенти с БП и ЕТ показват някои значими разлики в “патерн“ зрителните (по-ниски амплитуди на N75/P100 и P100/N145) и слуховите (удължаване на латентностите на III и V вълна) предизвикани потенциали в сравнение с контролна група здрави лица. В допълнение, пациентите с болест на Паркинсон, но не и ЕТ пациентите показват също значимо по-голяма латентност на P100 (при ЗПП) спрямо контролните лица, като не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с болест на Паркинсон и тези с есенциален тремор. При последващия анализ на възможните връзки на тези промени в предизвиканите потенциали с моторните и немоторните прояви на двете заболявания се наблюдават както прилики, така и значими разлики, което се дължи вероятно на различните подлежащи патологични процеси при двете заболявания.

## V. Изводи и приноси

### 5.1. Изводи

1. Развитието на ЛКН при ЕТ е свързано с появата на нарушения предимно в някои аспекти на вниманието и екзекутивните функции (като насоченото и разпределеното селективно внимание и когнитивната подвижност), както и в краткосрочната памет.
2. Появата на много лек дементен синдром при ЕТ е обвързана със задълбочаване на нарушенията в някои аспекти на вниманието/екзекутивните функции, както и с поява на такива в областта на епизодичната памет (с нарушения предимно в извличането, както и по-леки в съхранението на складираната информация). В допълнение, не се установява връзка между тежестта на тремора и прогресията на когнитивните дефицити от стадия на ЛКН към лек дементен синдром при ЕТ, освен при недементни пациенти с начало на тремора преди 65-годишна възраст.
3. Появата на апатия при недементни и недепресивни ЕТ пациенти е обвързана със задълбочаване на когнитивните дефицити в областите на внимание/екзекутивни функции и извличане от епизодична памет.
4. Появата на депресивни симптоми в недементния стадий на ЕТ е обвързано с нарушения в областта на вниманието/екзекутивните функции и паметта, но не и с продължителността и тежестта на тремора.
5. Намаленото едностранно/двустранно натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус при DatScan е свързано с прогресията на БП от ранен към напреднал стадий на заболяването. Значимото намаление в натрупването на радиофармацевтика в нуклеус каудатус при недементните БП пациентите като цяло се свързва с влошаване в някои немоторни симптоми (когниция, депресия и сън) и ежедневното функциониране, но не и в моторните симптоми.
6. Налице е значимо по-ниска допаминергична аферентация двустранно към стриатума при ЕТ+БП пациентите в сравнение с „чистата“ ЕТ, дължаща се на едновременното засягане на аферентациите, както към нуклеус каудатус, така и към путамен, установено посредством DatScan. При това не се наблюдават значими разлики в натрупването на радиофармацевтика между ЕТ+БП групата и „чистата“ БП.
7. ЕТ+БП пациенти демонстрират специфичен когнитивен профил с по-обширни дефицити в областта на внимание/екзекутивни функции и епизодична памет (със засягане както на кодирането, така и в извличането) в сравнение както с „чистата“ БП, така и с „чистата“ ЕТ група. ЕТ+БП пациентите показват също така и

- специфичен моторен профил със сходни по тежест на „чистата“ БП група пациенти брадикинезия и тремор в покой при по-леко изразена ригидност, но по-тежко изразен акционен тремор.
8. В началния стадий (т.е. в рамките на първите 5 години от началото на моторните изяви на заболяването) се установява значима разлика само в натрупването на **123I-IODFLUPANE** в двата путамена между пациентите с БП и ДТЛ, като пациентите с БП показват значимо по-слабо натрупване на радиофармацевтика в сравнение с ДТЛ пациентите.
  9. ДТЛ пациентите с много лека деменция показват много по-обширни дефицити в областите на внимание/екзекутивни функции и конструктивни умения в сравнение с БП-Д пациентите с много лека деменция. На базата на когнитивния профил коректно са класифицирани 88,2% от пациентите с ДТЛ и БП-Д. Най-значим предиктор за диагностично категоризиране на пациентите е тестът “рисуване на пентагон”. В допълнение, БП-Д пациентите демонстрират в сравнение с ДТЛ пациентите по-значимо моторно влошаване, базирано основно на допаминергичните симптоми (тремор в покой и брадикинезия).
  10. По-бързата прогресия на деменцията до стадий на лек дементен синдром при ДТЛ е свързана с влошаване в областите на внимание/екзекутивни функции, зрительно-пространствени умения и епизодична памет, както и с нарастване на зрелните халюцинации. Най-значим предиктор за по-бърза прогресия на деменцията при ДТЛ е паметовият профил.
  11. Намаление едностранно/двустранно на N75/P100 амплитудата при „патерн“ зрелни предизвикани потенциали се наблюдава при прехода от ранна към напреднала БП. Редуцираната N75/P100 амплитуда при БП групата като цяло се свързва с по-голяма продължителност на заболяването, както и с някои немоторни (когниция, ортостатични симптоми) и моторни (контралатерална ригидност) симптоми, но не и с общата тежест и стадий на моторните нарушения.
  12. Удължаването на интерпикова латентност на III-V вълна на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) страна е свързано с прехода от ранна към напреднала БП. Удължената контралатерална интерпикова латентност на III-V вълна в БП групата като цяло е свързана с продължителността/тежестта/стадия на моторните нарушения, както и с някои немоторни (нарастване на депресивните симптоми, апатията и дневната сънливост) и моторни (постуралната нестабилност) симптоми, но не и с когнитивните нарушения.
  13. При „патерн“ зрелни предизвикани потенциали БП пациентите показват значимо по-голяма латентност на P100, но не и ЕТ пациентите, като двете групи пациенти показват значими нарушения в амплитудата на P100 спрямо контролните лица, без

да се наблюдават значими разлики между двете групи пациенти. При БП, както и при ЕТ пациентите, нарушенията в п-ЗПП корелират с резултатите от някои тестове за изследване на когницията, но не и с резултатите от общата моторната оценка.

14. При мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали както при БП, така и при ЕТ пациентите се наблюдава значимо удължаване на латентностите на III и V вълна спрямо контролните лица. Не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с БП и тези с ЕТ. При БП промените в мсСПП корелират само с нарастването на апатията. При ЕТ промените в мсСПП корелират с нарушенията в някои области на когницията (като вниманието/екзекутивните функции и извличането от епизодична памет), нарастването на депресивните симптоми и нарастването като цяло на тежестта на тремора.

## 5.2. Приноси

### Методични

1. Предлагат се оригинални критерии за клинична диагноза на ЕТ болни с ЛКН и деменция.
2. Определяне на количествени и качествени когнитивни маркери, критични за преходите от нормална когниция към ЛКН, от ЛКН към много лек дементен синдром при ЕТ.
3. Очертаване на профила на специфична подгрупа ЕТ+БП пациенти, които биха изпитвали по-обширен когнитивен дефицит и специфичен моторен профил в сравнение с пациентите само с БП или само с ЕТ, което ги поставя под по-голям риск за развитие на деменция и предполага необходимостта от по-различен терапевтичен подход.
4. Определяне на количествени и качествени когнитивни маркери за диференциране на БП-Д от ДТЛ в стадия на много лек дементен синдром и такива критични за прехода от много лек към лек дементен синдром при ДТЛ.
5. Определяне на невроизобразяващи и неврофизиологични маркери, критични за прехода от начална към напреднала БП.

### Научно-теоретични:

1. Описание на континиума на нарушенията при прехода от нормална когниция към много лек дементен синдром при пациенти с ЕТ.
2. Изясняване на взаимоотношенията между някои клинични прояви (тежест/продължителност на тремора, депресия и апатия) и когнитивните нарушения при пациенти с ЕТ. Тези резултати предполагат общ патологичен субстрат между симптомите.
3. Изясняване на взаимоотношенията между промените в DatScan и късолатентните зрителни/слухови предизвикани потенциали и клиничните (моторни и немоторни) прояви при ЕТ и БП.

## СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### СТАТИИ В МЕЖДУНАРОДНИ СПИСАНИЯ С ИМПАКТ ФАКТОР

1. Petrova M, Raycheva M, Zhelev Y, Traykov L. Executive functions deficit in Parkinson's disease with amnesic mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010 Aug;25(5):455-60. (IF=1,774; цитирания = 10 Web of Knowledge+ 3 български)
2. Petrova M, Raycheva M, Traykov L. Cognitive profile of the earliest stage of dementia in Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012 Dec;27(8):614-9. (IF=1,627; цитирания = 9 Web of Knowledge)
3. Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, Skelina S, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Cognitive, neuropsychiatric, and motor features associated with apolipoprotein e  $\epsilon$ 4 allele in a sample of bulgarian patients with late-onset Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014 Nov;29(7):614-9 (IF=1,627; цитирания = 6 Web of Knowledge)
4. Kochev D., Petrova J., Petrova M., Traikov L. Transcranial brain ultrasound in patients with parkinson's disease. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles* 2016;69:95-98 (**Impact factor**-0.233)
5. Kunchev T., N. Fileva, M. Petrova, D. Zlatareva, L. Traykov. The role of cortical lesions and cortical atrophy in cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles*, 2018 (под печат) (**Impact factor**-0.233)

### СТАТИИ ПУБЛИКУВАНИ В БЪЛГАРСКИ СПИСАНИЯ

6. Петрова, М., Л. Трайков, М. Райчева, О. Григорова, С. Чернинкова, Я. Желев, Ш. Мехрабиан. Когнитивни нарушения при прогресивна супрануклеарна парализа. –Българска неврология, 6, 2006, № 2, с. 98-101.
7. Петрова, М., Л. Трайков, М. Райчева, Ш. Мехрабиан, Я. Желев, Д. Масларов. Особености на когнитивния профил при Мултисистемна атрофия. –Българска неврология, 7, 2007, № 1, с. 33-36.
8. Трайков, Л., Ш. Мехрабиан, А. Йорданова, М. Райчева, М. Петрова, Я. Желев, И. Йорданова, И. Кременски. Честота на  $\epsilon$ 4 алелът на Аполипопротеин Е при

- български пациенти с болест на Алцхаймер. – Българска неврология, 7, 2007, 5, с. 245-248.
9. Мехрабиан, Ш., Л. Трайков, А. Йорданова, М. Райчева, М. Петрова, Я. Желев. Сравнение на невропсихологични проучвания при болни с болест на Алцхаймер в зависимост от генотипа на АпоЕ. –Българска неврология, 8, 2008, 2, с. 52-56.
  10. Петрова М., М.Райчева, Л.Пенев, О.Григорова, Я. Желев, Л.Трайков. Различия в когнитивния профил между леко когнитивно нарушение и деменция при Паркинсонова болест. Българска Неврология 2010, 12, 166 – 170. ; (цитирания = 1 български)
  11. Л.Трайков, Ш.Мехрабиан, Е. Петрова, Г. Пехливанов, М.Петрова, М.Райчева, Н.Цанков. Деменция при неврулес: клинично, невропсихологично и невроизобразяващо проследяване. Дерматология и Венерология, 2008, 33 – 36.
  12. Петрова, М., М. Райчева, Я. Желев, Ш. Мехрабиан, И. Петрова, Х. Крушков, Ч. Еленков, Л. Трайков. Невропсихологично проучване при пациенти в ранния стадий на Паркинсонова деменция и деменция с телца на Леви. –Българска неврология, 2008, с. 112-114. ; (цитирания = 5 български)
  13. Павлова, Р., М. Петрова, Я. Желев, Ш. Мехрабиан, К. Михова, А. Йорданова, Л. Трайков. Аполипопротеин Е ε4 и невропсихиатрични промени при пациенти с болест на Паркинсон с късно начало. –Неврология и психиатрия, 2013, 3, с. 5-9.
  14. Петрова Ю., В. Манолов, С. Хаджидекова, В. Василев, К. Цачев, М. Петрова, Л. Трайков, Б. Маринов, И. Богов, Г. Генчев и Р. Емилова. Оценка на серумни нива на хепсидин и VEGF при пациенти с исхемичен инсулт - Медицински преглед, 53, 2017, № 3, 35-37.
  15. Ангов Г., А. Шмаров, М. Петрова, Ю. Петрова, И. Петрова, К. Стамболиева, Ц. Тотев. Вестибуларни евокирани миогенни потенциали (oVEMP и sVEMP) – ефективен диагностичен инструмент в изследване на отолитовата функция с – обзор на литературата и представяне на собствени нормативни данни. Cephalgia, 2017, 19, 1, 19-26.
  16. Манолов В., С. Хаджидекова, Ю. Петрова, М. Петрова, В. Василев, Л. Трайков и К. Цачев Серумен хепсидин и оксидативен стрес при невродегенеративни заболявания - Медицински преглед, 53, 2017, № 2, 9-15.

## Summary

Essential tremor (ET) is among the most common neurological diseases. In recent years, it has been reported that 50,4% of patients with essential tremor develop cognitive impairment, and the results of cognitive tests are better predictors of functional disability than the tremor severity. In this study, by using total test results of 168 ET patients, we identify certain potential diagnostic and prognostic clinical and neuropsychological markers for cognitive impairment in essential tremor. We find that the development of mild cognitive impairment (MCI) in ET is associated with the occurrence of deteriorations mainly in some aspects of attention and executive functions. The transition from MCI to very mild dementia syndrome in ET is associated with deteriorations in some aspects of attention/executive function, as well as with the appearance of such changes in episodic memory. In addition, no relationship was found between tremor severity and the cognitive deficits progression from MCI to mild dementia in ET. The presence of isolated apathy in ET is associated with deepening cognitive deficits in the areas of attention/executive functions and retrieval from episodic memory. The onset of depressive symptoms in the non-demented stage of ET is also associated with attention/executive functions and memory disorders, but unlike isolated apathy, depression is not related to the duration and severity of tremor.

Parkinson's disease (PD) covers up to 1% of the population between 65 and 69 years of age, and disease rate increases with age. In the initial stage of the disease, about 25% of PD patients are misdiagnosed, as essential tremor and Parkinson-plus syndromes, and in particular dementia with Lewy bodies (DLB), emerge first in differential diagnosis. In addition, effective PD therapy requires an individual personalized approach, especially with the disease progression, which necessitates the establishment of new reliable prognostic markers. In the analyzes of potential neuroimaging, neurophysiological and neuropsychological markers for differential diagnosis and prognosis of Parkinson's disease and related diseases, we use the results of 56 patients with DLB, 22 patients with ET and PD (ET + PD), 178 PD patients and 24 non-demented ET patients. A potential prognostic neuroimaging marker for the transition from early to advanced PD is the decrease of the unilateral/bilateral accumulation of radiopharmaceuticals in nucleus caudatus identified by a DatScan study, which is associated in the total PD group with overall deterioration in some non-motor symptoms (cognition, depression and sleep) and activities of daily living, but not in motor symptoms.

Potential prognostic neurophysiological markers for the transition from early to advanced stage of PD are the low unilateral/bilateral N75 / P100 amplitude in visual evoked potentials (VEP) and the prolongation of the interpeak latency of the III-V wave of the contralateral (i.e., less pronounced clinically) side in brainstem auditory evoked potentials (BAEP). Generally, in the PD group, the lower amplitude of N75/P100 is associated with a longer disease duration and some non-motor (cognition, orthostatic symptoms) and motor (contralateral rigidity) symptoms, but not the overall severity and stage of motor disorders. The prolonged contralateral interpeak latency of III-V wave in the PD group is generally associated with the duration/severity/stage of motor disorders, as well as with some non-motor (increase in depressive symptoms, apathy and daytime sleepiness) and motor (postural instability), but not with cognitive impairment.

In a comparative study between DLB and PD with dementia in the stage of very mild dementia syndrome, we find that while DLB patients show much broader deficits in attention/executive functions and constructive skills, demented PD patients demonstrate significantly higher motor impairment based mainly on dopaminergic symptoms (tremor at rest and bradykinesia). Based on the cognitive profile, 88.2% of DLB and demented PD patients are correctly classified. The most significant predictor for the diagnostic categorization of patients is the pentagon drawing test. The faster progression of dementia to the stage of mild dementia syndrome in DLB is associated with impaired attention/executive functions, visuospatial abilities and episodic memory, as well as increased visual hallucinations. The most significant predictor of fast progression of dementia in DLB is the memory profile, correctly classifying 90.5% of mild DLB and 100% of very mild DLB with an overall success rate of 95.6%.

In this study, we also outline the profile of a specific subgroup of ET + PD patients who would experience higher cognitive deficits (in areas of attention/executive functions and episodic memory) and a specific motor profile compared to only PD or ET patients, which puts them at greater risk for developing dementia and suggests a different therapeutic approach.