

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“-КЛИНИКА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Мария Иванова Петрова, дм

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

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на научна степен „Доктор на медицинските науки“

Научна специалност
03.01.19 Неврология
София, 2020

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕДГОВОР

I. ОБЗОР - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА И ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМА

1. КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.1. ПОДЛЕЖАЩИ МЕХАНИЗМИ НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯТА ПРИ ЕТ

1.2. СЪВРЕМЕННИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ И ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.2.1. ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ ЗА ДИАГНОЗА НА ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.2.2. ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА НА ДЕМЕНЦИЯТА ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.2.3. СКРИНИНГОВИ СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА ОБЩ КОГНИТИВЕН КАПАЦИТЕТ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ

1.3. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ И ПРИНОСЪТ ИМ КЪМ ДИАГНОСТИКАТА НА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯТА ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.3.1. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.3.1.1. НАРУШЕНИЯ В ОБЛАСТТА НА ВНИМАНИЕТО

1.3.1.2. НАРУШЕНИЯ В ОБЛАСТТА НА ЕКЗЕКУТИВНИТЕ ФУНКЦИИ

1.3.1.3. НАРУШЕНИЕ В ОБЛАСТТА НА ПАМЕТТА

1.3.1.4. НАРУШЕНИЯ НА РЕЧТА И ЕЗИКА

1.3.1.5. НАРУШЕНИЯ НА ЗРИТЕЛНО-ПРОСТРАНСТВЕНИТЕ И КОНСТРУКТИВНИ УМЕНИЯ

1.3.2. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И ДЕМЕНЦИЯ

1.4. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯТА ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР.

1.4.1. ВЪЗРАСТ

1.4.2. ОБРАЗОВАНИЕ

1.4.3. ТЕЖЕСТ И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ТРЕМОРА

1.4.4. НАРУШЕНИЕ НА СЪНЯ

1.4.5. ДЕПРЕСИЯ

1.4.6. АПАТИЯ

2. ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СРОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СРОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.1.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ

2.1.2. КРИТЕРИИ ЗА ПРОГРЕСИЯ НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ

2.2. 123I-IOFLUPANE СПЕКТ (DATSCAN) И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ КАТО ИНСТРУМЕНТИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СХОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.2.1. ОСОБЕНОСТИ НА DOPAMINE TRANSPORTER IMAGING ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СХОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.2.2. ДИАГНОСТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА DAT IMAGING

2.2.2.1. DAT IMAGING ЗА РАННА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.2.2.2. DAT IMAGING В ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА МЕЖДУ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.2.2.3. DAT IMAGING В ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА МЕЖДУ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ПАРКИНСОН ПЛЮС СИНДРОМИ

2.2.3. DAT IMAGING ЗА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.2.3.1. ВРЪЗКА НА DAT IMAGING С МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

- 2.2.3.1.1. ВЪЗРАСТ И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО
- 2.2.3.1.2. ТЕЖЕСТ И ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ НА МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ
- 2.2.3.1.3. ПОДТИПОВЕ И ИНДИВИДУАЛНА ИЗЯВА НА ОТДЕЛНИТЕ МОТОРНИ СИМПТОМИ
- 2.2.3.2. ВРЪЗКА НА ПРОМЕНЕТЕ В 123I-IOFLUPANE СПЕКТ (DATSCAN) С НЕМОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН
- 2.2.3.2.1. КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ
- 2.2.3.2.1.1. ГЛОБАЛНА КОГНИТИВНА ОЦЕНКА
- 2.2.3.2.1.2. НАРУШЕНИЯТА В ОТДЕЛНИТЕ КОГНИТИВНИ ОБЛАСТИ
- 2.2.3.2.2. ПОВЕДЕНЧЕСКИ НАРУШЕНИЯ
- 2.2.3.2.2.1. ДЕПРЕСИЯ
- 2.2.3.2.2.2. ЗРИТЕЛНИ ХАЛЮЦИНАЦИИ
- 2.2.3.2.2.3. РАЗСТРОЙСТВА В КОНТРОЛА НА ИМПУЛСИТЕ
- 2.2.4. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СХОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
- 2.2.4.1. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР
- 2.2.4.2. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА МЕЖДУ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С ДЕМЕНЦИЯ И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ
- 2.3. КЪСОЛАТЕНТНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ КАТО ИНСТРУМЕНТИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР
- 2.3.1. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ „ПАТЕРН“ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА И ПРОГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР
- 2.3.1.1. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ „ПАТЕРН“ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.3.1.1.1. ОСОБЕНОСТИ НА ЗРИТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

2.3.1.1.2. ОСОБЕНОСТИ НА ЗРИТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ „ПАТЕРН“ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛНИЯ ТРЕМОР

2.3.1.2. ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ЗА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.3.1.2.1. ВРЪЗКА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С ДЕМОГРАФСКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

2.3.1.2.2. ВРЪЗКА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С МОТОРНИ СИМПТОМИ

2.3.1.2.3. ВРЪЗКА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ

2.3.2. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА И ПРОГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.3.2.1. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.3.2.1.1. ОСОБЕНОСТИ НА СЛУХОВИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

2.3.2.1.2. ОСОБЕНОСТИ НА СЛУХОВИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛНИЯ ТРЕМОР

2.3.2.2. КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ЗА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.3.2.2.1. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

2.3.2.2.2. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С НЕМОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

2.3.3. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СОМАТОСЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА И ПРОГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.3.3.1.ОСОБЕНОСТИ НА ТАКТИЛНАТА СЕТИВНОСТ ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.3.3.2.ОСОБЕНОСТИ НА БОЛКОВАТА СЕТИВНОСТ ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.3.3.3. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СОМАТО-СЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

2.3.3.4. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СОМАТО-СЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С НЕМОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

3.. ИЗВОДИ ОТ ОБЗОРА НА ЛИТЕРАТУРАТА

II. ЦЕЛ, ХИПОТЕЗИ И ЗАДАЧИ

III. МЕТОДИКИ И КОНТИНГЕНТ

1. МЕТОДИКИ

1.1. КЛИНИЧЕН МЕТОД

1.2. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА ОБЩ КОГНИТИВЕН КАПАЦИТЕТ, СПРАВЯНЕ С ЕЖЕДНЕВНИТЕ ДЕЙНОСТИ И СТАДИРАНЕ НА ТЕЖЕСТТА НА КОГНИТИВНИЯ ДЕФИЦИТ.

1.3 НЕВРОПСИХОЛОГИЧНА БАТЕРИЯ

1.3.1. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВНИМАНИЕ

1.3.2. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЕКЗЕКУТИВНИ ФУНКЦИИ

1.3.3 ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАМЕТ

1.3.4. ИЗСЛЕДВАНЕ НА РЕЧ

1.3.5. ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОНСТРУКТИВЕН ПРАКСИС И ЗРИТЕЛНО-ПРОСТРАНСТВЕНИ ФУНКЦИИ

1.4. СКАЛИ ОЦЕНКА НА ДРУГИ НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ

1.5. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ

1.5.1. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.5.2. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ПАРКИНСОНИЗЪМ

1.6. ¹²³I-IOFLUPANE ЕДНОФОТОННАТА ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ (DATSCAN)

1.7. КЪСОЛАТЕНТНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ

1.8. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

2. КОНТИНГЕНТ

2.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ГРУПИТЕ ПАЦИЕНТИ

2.1.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.1.1.1 КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ЕТ ПАЦИЕНТИ С ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ

2.1.1.2. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕТО НА ЕТ ПАЦИЕНТИ С ДЕМЕНЦИЯ

2.1.2. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.1.3. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.1.3.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕТО НА БП ПАЦИЕНТИ С ДЕМЕНЦИЯ

2.1.3.2. КРИТЕРИИ ЗА НАПРЕДНАЛ СТАДИЙ НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.1.4. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

2.1.8. КОНТРОЛНА ГРУПА ОТ КЛИНИЧНО ЗДРАВИ ЛИЦА

IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

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

1.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

1.2. ОСОБЕНОСТИ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА КОГНИТИВНИЯ ДЕФИЦИТ

1.3. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

1.4. ОБОБЩЕНИЕ

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

2.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

2.2. ОСОБЕНОСТИ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА КОГНИТИВНИЯ ДЕФИЦИТ

2.3. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

2.4. ОБОБЩЕНИЕ

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

3.1. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

3.2. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

3.3. ОБОБЩЕНИЕ

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

4.1. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4. 2. ОСОБЕНОСТИ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА КОГНИТИВНИЯ ДЕФИЦИТ

4.3. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

4.4. ОБОБЩЕНИЕ

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

5.1. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.2. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) ПРИ БП ПАЦИЕНТИТЕ СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

5.3. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ГРУПИТЕ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С НОРМАЛНО И НАМАЛЕНА НАТРУПВАНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИКА В НУКЛЕУС КАУДАТУС

5.4. ОБОБЩЕНИЕ

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

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

6.1.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1.2. СРАВНИТЕЛНО 123I-IOFLUPANE ЕДНОФОТОННАТА ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ (DATSCAN) ИЗСЛЕДВАНЕ

6.2. СРАВНИТЕЛНО КЛИНИЧНО И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ НЕДЕМЕНТНИ ПАЦИЕНТИ С ЕТ+БП, „ЧИСТ“ ЕТ И „ЧИСТА“ БП

6.2.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.2.2. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

6.3. ОБОБЩЕНИЕ

7. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

7.1. СРАВНИТЕЛНО 123I-IOFLUPANE ЕДНОФОТОННАТА ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ (DATSCAN) ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

7.1.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

7.1.2. СРАВНИТЕЛНО 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) ИЗСЛЕДВАНЕ

7.2. 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

7.2.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

7.2.2. КЛИНИЧНО И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

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

7.4. ОБОБЩЕНИЕ

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

8.1. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

8.2. СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ КЪСОЛАТЕНТНИ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

8.2.1. СРАВНИТЕЛНО П-ЗПП ИЗСЛЕДВАНЕ

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

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

8.3.1. СРАВНИТЕЛНО МОЗЪЧНО-СТВОЛОВИТЕ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ (МССПП) ИЗСЛЕДВАНЕ

8.3.2. 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

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

8.4.1. СРАВНИТЕЛНО СОМАТОСЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ (ССПП) ИЗСЛЕДВАНЕ

8.5. ОБОБЩЕНИЕ

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

9.1. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

9.2. СРАВНИТЕЛНО П-ЗПП ИЗСЛЕДВАНЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

9.2.1. СРАВНИТЕЛНО П-ЗПП ИЗСЛЕДВАНЕ

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

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

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

9.3.1. СРАВНИТЕЛНО МССПП ИЗСЛЕДВАНЕ

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

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

9.4. ОБОБЩЕНИЕ

V. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

1. ИЗВОДИ

2. ПРИНОСИ

БИБЛИОГРАФИЯ

ПРИЛОЖЕНИ

ПРЕДГОВОР

Есенциалният тремор (ЕТ) е сред най-често срещаните неврологични заболявания, като според някои проучвания той е 20 пъти по-широко разпространен от болестта на Паркинсон (Rautakorpi I. et al., 1982). В Съединените щати например 13 милиона от населението са засегнати от заболяването (Lundervold D.A. et al., 1995). Установената болестност от ЕТ е между 4,0% и 5,6% сред индивидите на възраст над 40 години (Rautakorpi I. et al., 1982; Dogu O. et al., 2003) и над 9,0% при индивиди над 60-годишна възраст, като се установява постепенно нарастване на честотата с възрастта (Миланов, 2013).

Традиционно ЕТ е разглеждан като доброкачествено, моносимптоматично състояние, чиято единствена проява е засягане на моторната система. Най-разпространените и дефинирани черти на пациентите с ЕТ са постуралният и кинетичният тремор на горни крайници (90–95%), като в допълнение може да се обхване главата (30%), краката (10–15%) и гласа (20%) (Lacerte A. et al., 2014). През последните няколко години тази остаряла представа се промени с придобиването на нови познания в областта. Проведени през последните години невроизобразяващи изследвания установяват редица увреждания на сивото и бялото мозъчно вещество при пациенти с ЕТ в сравнение с БП пациенти и здрави контроли (Lin CH et al., 2013; Vagepally BS et al., 2012; Benito-Leon J et al., 2009; Nicoletti G et al., 2010; Saini J et al., 2012; Shin DH et al., 2008).

Развива се схващането, че ЕТ е неврологично заболяване, характеризиращо се с голям брой моторни и немоторни черти като когнитивни дефицити, депресия, тревожност, нарушения в слуха и други, които придружават лесно разпознаваемия кинетичен тремор. Съобщава се, че при 50,4 % от пациентите с Есенциален тремор се развиват паметови нарушения (Benito-Leon J. et al., 2006), като се наблюдава до 7 пъти по-

бърза скорост на влошаване в когнитивното функциониране при пациентите с ЕТ в сравнение със съответстващи по възраст контролни лица без това заболяване (Louis E.D. et al., 2010). Установява се, че появата на когнитивните нарушения още на стадий на леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) оказва значимо влияние върху ежедневно функциониране на пациентите с ЕТ (Louis E.D. et al., 2010) и нещо повече, резултатите от когнитивните тестове са по-добри предиктори за функционалната инвалидизация отколкото тежестта на тремора (Louis E.D. et al., 2010).

Провежданото до момента лечение при пациенти с ЕТ обаче е изцяло насочено към лечение на моторните симптоми на заболяването. В светлината на проучванията през последните години, които сочат значимата роля на немоторните, наред с моторните прояви върху функционалната инвалидизация на пациентите (Louis ED et 2010), ранното разпознаване и целенасоченото лечение на немоторните симптоми и в частност когнитивните нарушения и деменцията при това заболяване би било от съществено значение за подобрене на функционалното състояние на пациентите с това социално значимо заболяване.

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 (Jellinger KA, 2012). Клинично заболяването се характеризира с голямо разнообразие от моторни симптоми (брадикинезия, ригидност, тремор, нарушение в походката, дистония и други) и немоторни симптоми (поведенчески нарушения, аносмия, нарушения в съня, когнитивни нарушения и автономни нарушения) (Tarakad A, Jankovic J, 2017; Tarakad A, Jankovic J, 2017; Marinus J et al., 2018). През последните години се работи много в насока установяването на маркери за продромната фаза на БП, като през 2016 г. бяха публикувани първите MDS изследователски

критерии за продромна БП (Berg et al., 2016). През настоящата година се публикува нова актуализирана версия на тези MDS изследователски критерии за продромна БП (Heinzel et al., 2019) 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 (Cova et al., 2018). Проучвания сочат, че използването на наличните до момента клинични диагностични критерии за диагноза БП, особено в началния стадий на клинична проява водят до погрешна диагноза на около 25% от БП пациентите (Meara et al., 1999; Rizzo et al. 2016). В диференциално диагностичен план на БП на преден план излизат есенциалния тремор и заболяванията от групата на паркинсон плюс синдромите. Проведени проучвания в насока търсенето на потенциални неврофизиологични и клинични маркери за диференциална диагноза на БП от сродни заболявания са доста противоречиви.

В допълнение, ефективната терапия при болестта на Паркинсон във всички стадии на заболяването изисква индивидуален персонализиран подход, особено с прогресията на заболяването. Терапията на пациентите с напреднала болест на Паркинсон (НБП) и по-специално с двигателни флукутации, дискинезии и оф-периоди могат да изискват оптимизиране на пероралната терапия (включително политерапия, фракциониран прием и намаляване на дозата в отделните приеми) или използването на терапии с помощта на устройства като дълбока мозъчна стимулация, непрекъснатата подкожна инфузия с апоморфин или леводопа-карбидопа интестинален гел (Antonini A et al., 2011; Macleod AD et al., 2014; Riedel O et al., 2014). Едно от предизвикателствата за определяне на подходящото време за оптимизиране на терапиите за контрол на симптомите е отсъствието на биомаркер, диагностичен тест или златен стандартен индекс, което не води до ясен консенсус за това как да се определи етапа на напреднала БП (Riedel O et al., 2014; Martinez-Martin P et al., 2015; Luquin MR et al.,

2017). Липсата на единно разбиране за прогресиране на заболяването може да доведе до разнородност в грижите.

Скорошни опити за определяне тежестта на хроничното заболяване чрез използване на обективни маркери бяха неясни (Martinez-Martin P et al., 2015). Едно възможно обяснение за тези противоречиви резултати е прилагането до момента в изследванията на недостатъчно сензитивни диагностични критерии за определяне на клиничните граници между ранна и напреднала болест на Паркинсон. 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 по-точно диагностициране на пациентите с ранна и напреднала БП (Antonini et al., 2018). Това от своя страна предоставя също така добра възможност за търсенето на допълнително обективни клинични, невроизобразяващи и неврофизиологични прогностични маркери. 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 и до увереност в болногледача, че за пациента се прави всичко възможно.

I.Обзор - преглед на литературата и значимост на проблема

1.Когнитивни нарушения и деменция при Есенциален тремор

1.1. Подлежащи механизми на когнитивните нарушения и деменцията при ЕТ

Оценката на когнитивните симптоми и невропсихологични дефицити, свързани с ЕТ, произтича от ранни когнитивни изследвания при церебеларната дисфункция. Началото на изследванията, които представляват описателни проучвания на когнитивните дисфункции свързани с малкомозъчна дегенерация или инсулти, е от средата до края на 1980-те и началото на 1990-те. Kish и колеги описват трудности при формирането на концепции, заучаването на асоциативни двойки и когнитивна забавеност при пациенти с оливопонтocereбеларна атрофия (Kish et al., 1988). При пациенти с церебеларна кортикална атрофия се установяват нарушения в езекутивните функции на базата на увеличено време за плануване при Tower of Hanoi тест (Grafman et al., 1992) и лошо изпълнение на тестовете за вербална флуентност и инициация/персеверация при подтеста на Mattis Dementia Rating Scale (Appollonio et al., 1993).

Нарушения в зрителнопространствените функции са описани при случай с ексцизия на тумор в лява церебеларна хемисфера (Wallesch and Horn, 1990), хронична фенитоинова интоксикация (Botez et al., 1985) и инфаркт в територията на лява горна церебеларна артерия (Botez-Marquard et al., 1994). Нарушения в лингвистичната преработка са описани при пациенти с десен церебеларен инфаркт със симптоми на аграматизъм (Silveri et al., 1994) и нарушено разпознаване на лингвистични грешки (Fiez et al., 1992). В допълнение на тези наблюдения са резултатите от редица невроизобразяващи изследвания, показващи церебеларна активация при немоторни и поведенчески задачи (Allen et al., 1997; Fiez and Raichle, 1997;

Schmahmann, 1996), които насочват към въвличането на церебелума в когнитивната преработка и емоциите. Заедно клиничните и невроизобразяващи данни водят до обозначаването на „церебеларния когнитивен афективен синдром“, който включва нарушения в езекутивните функции (вкл. планиране, set-shifting, абстрактно мислене, вербална флуентност и работна памет), често с персеверации или невнимание, зрително-пространствена дезорганизация и нарушена зрително-пространствена памет и трудности с езиковата продукция включващи диспродия, аграматизъм и лека аномия (Schmahmann and Sherman, 1998; Akshoomoff et al., 1997; Hallet and Grafman, 1997; Molinari et al., 1997; Desmond and Fiez, 1998; Rapoport et al., 2000).

В края на 1990-те и началото на 2000-те се формира концепцията за церебело-таламо-кортикалната база на тремора при ЕТ (Middleton and Strick, 2000a, 2000b, 2001; Montgomery et al., 2000; Deuschl et al., 2000; Singer et al., 1994), както и възможното влияние на церебелума върху когнитивните нарушения при ЕТ. В резюме първоначалните проучвания върху когнитивните функции при ЕТ (Gasparini et al., 2001; Lombardi et al., 2001) предоставят доказателства за нарушения в някои, но не и във всички аспекти на внимание и езекутивни функции, като може да включват и нарушения в други области. През последното десетилетие редица проучвания още изследват когнитивните функции при пациенти с ЕТ. Биологичната база за когнитивните нарушения асоциирани с ЕТ обаче е неясна, въпреки че са обсъждани редица подлежащи механизми. Предполага се, че когнитивните дефицити при ЕТ биха могли да са в резултат на нарушени церебеларни, таламични и фронтални връзки (Kim et al., 2009; Tröster et al., 2002; Sahin et al., 2006). Голяма част от литературата подкрепя мнението, че ЕТ е заболяване на церебеларната дисрегулация включващо интенционен тремор (Leegwater-Kim et al., 2006; Louis et al., 2009b), локомоторна атаксия (Singer et al., 1994; Stolze et al., 2001), околomotorни нарушения (Helmchen et al., 2003) и проблеми с дисритмия и моторно заучаване (Trillenberg et al., 2006; Avanzino et al.,

2009; Bares et al., 2010; Farkas et al., 2006; Shill et al., 2009; Kronenbuerger et al., 2007). В допълнение патоанатомични изследвания при ЕТ сочат наличието на различни структурни и дегенеративни промени в церебелума, включващи увеличен брой на аксонален оток на клетките на Пуркиние ('torpedoes') (Louis et al., 2007b; Axelrad et al., 2008), увеличен брой на разместване и хетеротопии на клетките на Пуркиние (Kuo et al., 2011), намаление на броя на клетките на Пуркиние (Axelrad et al., 2008) и хипертрофия на израстаците на кошчеви клетки ('hairy baskets') (Erickson-Davis et al., 2010). Освен това добрият отговор на ЕТ при дълбока мозъчна стимулация на специфично таламично ядро (т.е. ventral intermediate), което получава церебеларна информация, е също в подкрепа на тази хипотеза. Съвсем наскоро наличието на нарушени церебеларни пътища при ЕТ бе подкрепено от невроизобразяващи изследвания чрез функционална магнитно-резонансна томография (МРТ) (Bucher et al., 1997), позитронна емисионна томография (ПЕТ) (Jenkins et al., 1993; Wills et al., 1994; Colebatch et al., 1990), 1H магнитно-резонансно спектроскопско изследване (Louis et al., 2002; Pagan et al., 2003) и проучвания, които използват други автоматични обемни методи (Cerasa et al., 2009), които демонстрират наличието на функционални, метаболитни и структурни абнормности в церебелума при ЕТ. Идеята, че когнитивните нарушения при ЕТ могат да отразяват дисталните ефекти на церебеларните промени чрез церебело-таламо-кортикалните или церебело-таламо-фронталните мрежи (Kim et al., 2009; Tröster et al., 2002; Sahin et al., 2006), е в съответствие с нарастващата литература, която документира ролята на малкия мозък в улесняване на психологически, когнитивни и учебни дейности (Lombardi et al., 2001; Schmahmann and Sherman, 1998; Middleton and Strick, 2000a; Watson, 1978; Peterburs et al., 2010).

Въпреки че съществуващите проучвания обикновено концептуализират когнитивните нарушения в ЕТ в съответствие с 'фронтосубкортикалния' или 'кортикоцеребеларния' профил, то резултатите от самите изследвания предполагат наличието на

хетерогенност на когнитивните нарушения при ЕТ с наличието на подгрупа с нехарактерни за церебеларна патология промени (Kim et al., 2009; Lombardi et al., 2001; Tröster et al., 2002; Lacritz et al., 2002; Sahin et al., 2006). Друга алтернативна хипотеза е, че при част от ЕТ пациентите е възможно да се касае за манифестация на спектър от невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер (БА), болест на Паркинсон (БП), деменция с телца на Леви (ДТЛ) или други Паркинсон плюс синдроми. В резултат появата на когнитивни нарушения и деменция могат в действителност да са причинени от невродегенеративни заболявания (т.е. 'ЕТ плюс') (Louis, 2005). Патоанатомични изследвания съобщават за нарастване на алцхаймеровия тип промени в ЕТ мозъци (т.е. неврофибриларни дегенерации и амилоидни плаки) (Louis et al., 2007). В повечето проучвания наличието на кортикални телца на Леви не е изявена черта на ЕТ патологията (Louis et al., 2007; Shill et al., 2008). При все това едно проучване разкрива подгрупа от ЕТ пациенти, при които патоанатомичните проучвания установяват анатомично ограничена манифестация и отличителен модел на ДТЛ (с много телца на Леви в локус церулеус, редки телца на Леви в субстанция иномината и дорзалното вагусово ядро и редки или липсващи телца на Леви в субстанция нигра), който не е наблюдаван при субклинична и клинично изявена БП (Louis et al., 2005). Това повдига въпроса за наличието на подгрупа от ЕТ пациенти, които биха могли да са евентуално форми на ДТЛ, но влиянието на този вид патологии върху развитие на ЛКН и последваща деменция предстои да бъде проучена. Други заболявания, които традиционно са включвани в групата на невродегенеративните заболявания, могат също да играят роля в когнитивните нарушения при ЕТ. При проспективно проследяване на 89 ЕТ за период от 9 години при 11 пациенти (12,4%) се установяват постмортално промени, съответстващи на прогресивна супранукларна парализа (ПСП) (Louis et al., 2013). Пет от тези пациенти са имали когнитивни оплаквания в по-късна възраст, като при 4 от тях е диагностицирана деменция. Периодът от началото на ЕТ до развитието на

деменция е бил в диапазона от 5 до 47 години. Превалирането на ПСП в тази ЕТ група е по-голямо отколкото в общата популация (0,001–0,00655%) и също надвишава 2-5 пъти частта от нормални пациенти с инцидентна ПСП, съобщена в две предишни проучвания (Shill et al., 2008; Rajput et al., 2004). В канадско ЕТ постмортално изследване 2 от 20 (10%) ЕТ пациенти също са имали ПСП промени (Rajput et al., 2004). В Аризона ЕТ постмортално изследването, където са изключени ЕТ пациенти с деменция или придружаваща БП, се установява ПСП при 1 от 24 (4,2%) ЕТ пациенти (Shill et al., 2008). Тези данни повдигат въпроса, че част от ЕТ пациентите, които развиват в хода на заболяването клинични черти, които се характеризират като БП или БА, биха могли всъщност да са с ПСП. Това е особено важно в контекста на когнитивните нарушения при ЕТ, като се има предвид че дизекзекутивния синдром е отличителна черта на ПСП (Williams and Lees, 2009; Litvan et al., 1996).

В резюме всички тези данни насочват към възможната голяма хетерогенност на подлежащия патологичен субстрат при ЕТ, което предполага и наличието на голяма хетерогенност на клиничните немоторни прояви на заболяването.

1.2. СЪВРЕМЕННИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ И ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

1.2.1. Диагностични критерии и техните недостатъци за диагноза на леко когнитивно нарушение при есенциален тремор

Нашите познания за когнитивния дефицит при нормално стареене се променят значително през последните години (De Rotrou J. et al., 1998), като главната причина за това е стремежът за възможно най-ранна диагностика на дементния синдром (Albert MS, 1988; Boller F. et al., 1996; 2005; Трайков Л., 2004).

Повечето проучвания показват, че възрастта е свързана с общ упадък на когнитивните функции, включително и по начин, който може да бъде обективизиран с тестове за интелектуален капацитет (Berg L., 1985). В общия комплекс на когнитивните нарушения паметовите нарушения са тези, на които се обръща специално внимание като най-ранен и характерен белег за болестта на Алцхаймер (Marra C. et al., 2000; Traykov L. et al., 2002; Boller, 1995; 2005) и с които са обвързани и първите диагностични критерии в областта.

При опити за класифициране на лицата, намиращи се в прехода между нормално и патологично стареене, на работно съвещание на International Psychogeriatric Association в сътрудничество със СЗО се предлагат критерии за т.нар. "aging-associated cognitive decline" (AACD) (Levy R., 1994). Критериите включват наличието на субективни оплаквания за прогресиращ когнитивен дефицит от поне 6 месеца, както и обективно нарушение в основните когнитивни области с поне 1 SD от съобразените с възрастта и образователния ценз норми за съответните тестове. Специално е изискването за липса на каквато и да е болестна причина, която би могла да обясни тези отклонения. Това последно изискване ясно

отличава термина AACD от "Mild Cognitive Disorder", въведен от СЗО (WHO, 1993) в Международната класация на болестите (МКБ-10) за лица с известно заболяване, което би могло да предизвика мозъчна дисфункция.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD) (Morris JC. et al, 1989) също предлага критерии за диагностика на лица с паметов дефицит, които са наречени "possible dementia problems". За оценка на тежестта на когнитивния дефицит се използва Clinical Dementia Rating (CDR) (Berg L., 1988). Критериите включват лица над 50-годишна възраст с лек паметов дефицит от поне 6 месеца, с леки поведенчески или речеви нарушения или епизоди на обърканост, за които не може да бъде поставена диагноза деменция и CDR = 0,5.

Всички тези различни критерии за оценка на когнитивните отклонения при възрастни лица оставят отворен въпроса за етиологията и еволюцията на нарушенията в тази хетерогенна популация (Lambon Ralph MA et al., 2003).

Проведени през последните десетилетия проучвания върху болни с БА сочат наличието на континуум на функции между нормалното стареене и най-ранните признаци на болестта (Traykov L. et al., 2007). Това преходно състояние е означено като леко когнитивно нарушение (Petersen RC et al., 1995, 1999). Лекото когнитивно нарушение характеризира лица със субективни паметови оплаквания, които обективно са потвърдени, при съхранено общо когнитивно функциониране и нормални ежедневни дейности (Petersen RC et al., 1999).

Стриктното приложение на първоначалната дефиниция за ЛКН скоро след това показва, че се касае за хетерогенна група от лица (Ritchie K. et al., 2001). Хетерогенността се наблюдава по отношение на клиничната характеристика, профила на прогресията, както и по отношение на етиологичните фактори (Petersen RC et al., 2001). Докато в оригиналните критерии на Petersen се включва само наличието на обективно установени паметови нарушения (амнестичен тип ЛКН, amnestic-MCI), то ревизирани

критерии включват също така и лица с дефицити не само в паметта, но и в други области на когницията (множествен тип ЛКН, multiple-MCI), както и такива със засягане само на една област, различна от паметта (неамнестичен тип ЛКН, nonamnesic-MCI) (Petersen RC et al., 2001). Редица проучвания обаче насочват към извода, че различните подтипове на леките когнитивни нарушения биха прогресирали към различни типове дементни заболявания (Petersen RC, 2004).

Данните за неясни когнитивни нарушения, наподобяващи подтиповете на ЛКН при много пациенти с ЕТ (Benito-Leon et al., 2011; Gaspirini et al., 2001; Higginson et al., 2008; Kim et al., 2009; Lacritz, Dewey, Giller & Cullum, 2002; Lombardi, Woolston, Roberts & Gross, 2001; Sahin et al., 2006; Sinoff & Badarny, 2014; Tröster et al., 2002), са в основата на провеждащите се през последните няколко години опити за формиране на концепцията за ЛКН (ЕТ-ЛКН) като продром на деменция при ЕТ. В допълнение две проучвания през последните три години подробно изследват подтиповете на ЛКН при пациенти с ЕТ (Park et al., 2015; Collins K. et al., 2017), като се наблюдават известни различия при съотношенията между амнестичните и неамнестичните подтипове на ЕТ-ЛКН. Park и колеги установяват преобладаващ неамнестичен подтип при 56% от пациентите с ЕТ-ЛКН. Collins и колеги от своя страна установяват преобладаващи амнестични подтипове при 70,9% от изследваните от тях пациенти с ЕТ-ЛКН.

При анализа на тези първи опити за характеризирание на началния стадий в развитието на когнитивните нарушения при ЕТ прави впечатление голямото разнообразие на прилаганите диагностични критерии в различните проучвания, включващи от собствени критерии до утвърдени стандартизирани критерии (Lombardi et al., 2001; Duane and Vermilion, 2002; Fahn et al., 1993; Louis et al., 1998; Salemi et al., 1994; Bain et al., 2000). В допълнение докато някои проучвания изключват пациенти с психиатрична коморбидност или медикаменти, които биха да оказат влияние върху когницията (Higginson et al., 2008; Gasparini et al., 2001;

Passamonti et al., 2011), то други проучвания не контролират тези фактори (Duane and Vermilion, 2002).

Докато повечето от авторите приемат, че пациентите с ЕТ-ЛКН трябва да показват отклонения от резултатите на тестове за оценка на отделните когнитивни области от поне 1,5 SD спрямо съответстващите по възраст и образователен ценз здрави контроли и/или унифицирани норми (Bhalsing Kц et al., 2014; Collins K. et al., 2017; Rohl B. et al., 2017), то други приемат за отклонения стойности от поне 1 SD (Park et al., 2015; Benito-Leon J. et al., 2011).

По отношение на обективните критерии за ЕТ-ЛКН правят впечатление и различия в подхода за определяне на засегнатите когнитивни области. Докато едни автори приемат, че нарушението в един тест е достатъчно за определяне на дефицита в която и да е от изследваните области (Sinoff G. & Badarny S., 2014; Bhalsing K. et al., 2014; Collins K. et al., 2017; Benito-Leon J. et al., 2011), то редица други акцентират върху необходимостта от нарушения в поне два теста в дадена област (Bhalsing K. et al., 2014; Azar M. et al., 2017), докато трети изискват нарушение в два теста в една когнитивна област или поне по един тест в две отделни области (Rohl B. et al., 2017; Fabbrini G. et al., 2012) с оглед една по-точна преценка за персистиране на дефицита в съответната изследвана област на когницията.

Трябва да се отбележи и голямото разнообразие в изследваните когнитивни области - някои автори акцентират предимно върху внимание, екзекутивни функции и памет (Chunling W. & Zheng X., 2016; Gasparini M. et al., 2001; Fabbrini G. et al., 2012; Benito-Leon J. et al., 2011), а други изследователи включват и тестове за оценка на зрително-пространствени и конструктивни умения (Bhalsing K. et al., 2014; Azar M. et al., 2017), и речта (Azar M. et al., 2017).

Субективното паметово оплакване е често използвано при невропсихологично изследване на ЕТ пациентите като един от първите

белези за необходимостта от последваща задълбочена невропсихологична оценка на възможния когнитивен дефицит (Reid LM et al., 2006). При проведено през 2017 година проучване Azar и колеги (Azar M., 2017) установяват, че когнитивно интактните ЕТ пациенти са като цяло точни в самооценката си за когнитивното си функциониране. Качественият анализ на данните показва прогресивно влошаване на самоосъзнатостта за когнитивния дефицит при прогресията на когнитивния дефицит при ЕТ пациенти от нормални когнитивни функции през леко когнитивно нарушение към деменция, като пациентите с деменция са с най-влошена самооценка на състоянието си. Влошаването на осъзнатостта за когнитивните дефицити при ЕТ пациентите би могло да се дължи на засягане на мозъчни области, които са съществени за личностовата самооценка. Тези мозъчни области е възможно директно или индиректно да са засегнати от ЕТ патологията или съпътстваща друга патология. Всъщност болестната осъзнатост е добре установен симптом при ЛКН и деменция в широк кръг от неврологични заболявания като болест на Алцхаймер, фронтотемпорална деменция, инсулт и мозъчна травма (Conde-Sala JL et al., 2016; Cosentino S et al., 2015; Starkstein SE 2014; Prigatano GP et al., 1998; Vessel S et al., 2013). Нарушената болестна осъзнатост има значимо клинично и практическо значение, тъй като води до намаление на способността за вземане на решения (Cosentino S et al., 2013), влошава качеството на живот (Conde-Sala JL et al., 2016) и увеличава натоварването върху болногледачите (Mak E et al., 2015) дори и при ЛКН (Kelleher M et al., 2016).

Като се има предвид, че пациентите с ЕТ може да не са осъзнати за такъв дефицит, то би било необходимо допълнително задълбочено интервю с добре осведомен близък относно възможните когнитивни дефицити при пациентите. В допълнение провеждането на задълбочено невропсихологично изследване при пациентите с ЕТ независимо от наличието или липсата на когнитивни оплаквания би довело до по-ранна диагноза на деменцията (Snitz BE et al., 2008).

При все това тези ранни, макар и много хетерогенни проучвания сочат недвусмислено наличието на подобен начален предементен стадий на когнитивни нарушения при ЕТ подобно на БП. Дефинирането на подобна група пациенти с ЕТ-ЛКН би дала възможност за интензивни проучвания с оглед търсене на маркери за диференциране на болните, които са с повишен риск за развитието на последваща деменция. Откриването на подобни болни с ЕТ-ЛКН би могло да помогне от своя страна както в прогнозата и терапевтичния подход към конкретния пациент, така и в търсенето на потенциални нови терапевтични стратегии за предотвратяване на прогресията на когнитивните нарушения, включително и развитието на деменция.

1.2.2. Диагностични критерии и техните недостатъци за ранна диагноза на деменция при есенциален тремор

Проучванията върху есенциален тремор с деменция (ЕТ-Д) използват предимно критериите за оценка на деменция, предложени от Американската психиатрична асоциация (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 3th Revised and 4th edition, DSM-IIIR, DSM-IV), както и предложената от Световната здравна организация Международна класификация на болестите, 10-та редакция (МКБ-10) (WHO 1993).

Един кратък преглед на тези критерии ще ни даде възможност да оценим техните преимущества и недостатъци с оглед ранната диагноза на деменциите (Kawas C.H., 1990). В МКБ-10 деменцията е дефинирана като „синдром, дължащ се на заболяване на мозъка, обикновено хронично и прогресиращо по своя характер, което се проявява с нарушения на множество висши корови функции, включващи памет, мислене, ориентация, разбиране, смятане, капацитет за заучаване на нова информация, реч и способност за преценка“. Изисква се също деменцията да се прояви при ясно съзнание и да бъде по степен достатъчна, за да наруши ежедневните дейности, а така също симптомите да са с давност от поне 6 месеца.

Критериите DSM дефинират деменцията в детайли, като предлагат и специфични операционализирани критерии за диагностиката ѝ. Концепцията за обратимост и необратимост е премахната от DSM-III, като за първи път се въвежда изискването за клинична оценка на основните нарушения (памет, способност за преценка, афазия, личностни нарушения), които да бъдат достатъчни по степен, за да нарушат ежедневните дейности (Трайков Л., 2006). Определянето дали даден пациент изпълнява тези критерии обаче е твърде субективно и биха могли да се очакват съществени различия между отделните клинични центрове, имайки предвид липсата на стандартна дефиниция за „нарушение“.

DSM-IIIIR (APA, 1987) е модифициран и публикуван като четвърта редакция DSM-IV през 1994 г. (APA, 1994). Сравнението между DSM-IIIIR и DSM-IV показва две основни различия. Първо, термини като абстрактно мислене и способност за преценка са заменени с понятието „екзекутивни функции“, което е по-модерно и по-обективно. Второ, въведен е терминът „значим упадък в сравнение с най-високото ниво на предишно функциониране“ (Николова Г., 2001). Един по-задълбочен анализ на това предложение показва стремеж за по-ранна диагностика и за по-обективна преценка предвид интериндивидуалните различия. Предложеният в DSM-IV подход обаче придава повече значение на отклоненията във функционирането отколкото на строгите изисквания при изследването на когнитивните функции по психометричен път или по-скоро насочва клиницистите към по-активно използване на скали за оценка на ежедневните дейности. Очевидно предложението за самоконтрол на когнитивния упадък е продиктувано от стремежа за ранна диагностика (Трайков Л., 2006). Трябва да се има предвид, че при ЕТ преценката за нарушенията в ежедневните дейности допълнително се затруднява поради факта, че освен нарушенията в когницията върху справянето на тези пациенти с ежедневните дейности влияние оказват и моторните симптоми на болестта. В резултат преценката за влиянието на когнитивните нарушения върху ежедневните функции на пациентите с ЕТ крие риск както от свръхдиагностика (в случай, че несправянето, предизвикано от моторните нарушения, се приеме като провокирано от когнитивните нарушения), така и от недооценяване (обратно, когато нарушенията, провокирани от когнитивните дефицити, се отдават на моторните симптоми). При все това по-голямата част от авторите използват само клинична преценка за влиянието на когнитивните функции върху ежедневните дейности (Benito-Leon J., 2017), въпреки че има и такива, които предлагат използването и на допълнителни скали с оглед на по-обективна оценка на това влияние (Azar M., 2017).

В търсенето на допълнителни по-обективни методи за определянето на „достатъчен по тежест“ дефицит редица автори включват към тези критерии и допълнителни изисквания, като пациентите трябва да отговарят на определени прагови стойности на стандартни скринингови скали за когнитивна оценка (например Mini-Mental State Examination - MMSE<24, CDR>1) (Sinoff G. & Badarny S., 2014; Azar M. et al., 2017; Collins K. et al., 2017; Ozen Barut B. et al., 2013). Прилагането на такива скали е разпространено дотолкова, че някои автори приемат само тяхното използване като достатъчно за диагностицирането на деменция при пациентите с ЕТ (Sinoff G. & Badarny S., 2014; Pan J. et al., 2014; Frisina P.G. et al., 2009). Използването на прагови стойности обаче крие два основни риска. От една страна, те не са съобразени със съвременните проучвания за границата между нормално стареене и ранна деменция, което автоматично означава, че пациентът ще бъде оценен като достатъчно увреден, едва когато дементният процес е вече твърде напреднал. От друга страна, използването на унифицирани прагови стойности не дава възможност за правилна оценка на хетерогенността на когнитивните отклонения при нормално стареене.

В допълнение диагнозата на деменцията чрез DSM IV критериите изисква наличието на нарушения в паметта и поне още една друга област на когницията като агнозия, апраксия, афазия и/или езекутивни функции. Имайки предвид обаче, че въпреки хетерогенността на невропсихологичния профил при голямата част от пациентите с ЕТ-Д най-ранните нарушения са в областите на внимание и езекутивни функции (Gasparini M. et al., 2001; Lombardi W.J. et al., 2001; Duane D.D. et al., 2002; Lacritz L.H. et al., 2002; Tröster A.I. et al., 2002; Benito-Leon J. et al., 2006; Sahin H.A., et al., 2006; Passamonti L. et al., 2011), то изчакването на появата на изразени нарушения в паметта води до риск от значително забавяне на диагнозата при тези пациенти.

1.2.3. Скринингови скали за оценка на общ когнитивен капацитет при есенциален тремор и техните недостатъци

Клиничните критерии, както беше посочено в предходните глави, биха могли поради тяхната субективна природа да не са достатъчно точни диагностични инструменти при ЕТ. От тук следва, че за по-голяма прецизност на определяне на тежестта на когнитивните нарушения и деменцията при пациенти с ЕТ има нужда от добавянето и на подходящи невропсихологични скали за обективна оценка на дефицита.

Формалните невропсихологични тестове за оценка на когнитивните нарушения са детайлни, но изискват наличието на трениран персонал и повече време за прилагането им и интерпретиране на резултатите. Прилагането на пълен набор от невропсихологични тестове би било невъзможно в някои случаи поради настъпила при пациентите умора или поради тежестта на двигателните нарушения. Това води до повишаване на необходимостта от използване на кратка, но достатъчно информативна скринингова скала за оценка на когнитивните нарушения при ЕТ с оглед идентифициране на пациентите с деменция и тези, които са с повишен риск за развитие на такава. Бързото и лесно приложение на скрининговите когнитивни скали за оценка би било особено полезно в клиничната практика за сканиране и проследяване на пациентите с когнитивни нарушения.

Един кратък преглед на съществуващите скринингови скали ще ни даде възможност да оценим техните предимства и недостатъци предвид ранната диагноза на когнитивните нарушения и деменцията при пациенти с ЕТ. Най-широко използваната скринингова скала за оценка на когнитивните функции, включително и при пациенти с ЕТ, е Mini-Mental State Examination. Тя е била създадена с оглед да е полезна в количествената оценка на тежестта на когнитивните нарушения и за

серийно документиране на промените в когнитивните функции (Folstein MF et al., 1975). Тази скала се състои от 11 въпроса, които генерират максимум 30 точки. Въпросите, включени в нея, са свързани със 7 когнитивни области: ориентация за време, ориентация за място, памет (регистрация на 3 думи и тяхното последващо припомняне), внимание и аритметични способности, реч и конструктивен праксис.

Съгласно Tombaugh и McIntyre (Tombaugh T, McIntyre N, 1992) оценка от 24 до 30 на MMSE е в диапазона на нормалното изпълнение, докато резултат от 23 и надолу показва когнитивно нарушение. Други автори като Bayles и сътр. (Bayles K.A. et al., 1996) са много по-консервативни и приемат, че резултат от 27 до 30 се счита за индикатор за нормални когнитивни функции, от 24 до 26 за белег на възможно когнитивно нарушение или деменция и оценка от 23 и надолу за индикатор за деменция.

Като се има предвид, че MMSE оценява предимно паметовите и речеви умения и е относително нечувствителна към нарушения в екзекутивните функции, е възможно да не се доловят когнитивни нарушения при пациенти с ЕТ на по-ранен етап.

Относителната нечувствителност на MMSE е особено изразена при опити за долавяне на началния стадий на когнитивни нарушения при ЕТ преди разгръщането на дементния синдром (т.е. наблюдава се „таванен“ ефект) поради водещите при това заболяване начални фронтални екзекутивни дисфункции. (Chandran V. et al., 2012)

Разработени са и редица други скринингови скали като например Memory Impairment Screen (Buschke H. et al., 1999), Addenbrooke's Cognitive Examination (Mathuranath PS et al., 2000) и Seven Minute Screen (Solomon PR et al., 1998), които, подобно на MMSE, са създадени предимно за „коровия“ тип деменции като БА, и съответно би могло да се очаква да са слабо

чувствителни към началните когнитивни нарушения при голямата част от пациенти с ЕТ.

През последните години са прилагани и други кратки скринингови скали за цялостна когнитивна оценка при ЕТ като например Pfeiffer's Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), Saint Louis University Mental Status Examination (SLUMS). (Chunling W. & Zheng X. 2016; Sinoff G. & Badarny S., 2014).

Отчитайки относителна нечувствителност на MMSE към характерните за ЕТ-Д фронто-субкортикални когнитивни нарушения, някои автори предлагат приложението и на допълнителни скринингови скали с по-добра оценка на подкоровите функции подобно на тези при БП-Д като Mattis Dementia Rating Scale (DRS) (Mattis S. 1976; Dubois B. et al., 2007) и Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005; Collins K. et al., 2017).

Mattis Dementia Rating Scale е често използван тест за глобална когнитивна оценка, който е особено чувствителен към фронто-подкорови дефицити. При пациенти с БП DRS е валидна скала за оценка на общото ниво на когнитивно функциониране при недементни (Brown G.G. et al., 1999) и дементни (Llebaria G. Et al., 2008) пациенти. Нейните подскали долавят специфичните когнитивни нарушения в подгрупи от недементни (Brown G.G. et al., 1999) и дементни пациенти с БП (Janvin C.C. et al., 2006). DRS изследва пет области, особено сензитивни към промените, характеризиращи подкоровия тип деменции (внимание, инициация и персеверация, концептуализация и памет). Оценката на скалата е в диапазона от 0 до 144, като по-високите стойности са индикатор за по-добър когнитивен статус. Прилагането на тази скала обаче изисква както много по-задълбочена невропсихологична подготовка, така и значително повече време за приложение и оценка.

Разработването на кратки скринингови скали, сензитивни към целия спектър на когнитивни нарушения при ЕТ, би било особено полезно както в диагностиката, така и в проследяването на такива болни, които са с

повишен риск от развитието на деменция. При все това трябва да се има предвид, че скрининговите инструменти са много полезни при идентифицирането на пациенти с възможни когнитивни нарушения, но те не биха могли да заместят подробните невропсихологични изследвания в окончателната преценка за наличието, тежестта и характера на тези нарушения (Димитров И., 2007).

1.3. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ И ПРИНОСЪТ ИМ КЪМ ДИАГНОСТИКАТА НА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯТА ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

В противовес на първоначалните предположения, че когнитивните нарушения не са основна черта на ЕТ, с развитието на нашето познание за болестта нараства разбирането, че пациентите с ЕТ са с повишен риск за развитие на леко когнитивно нарушение (Benito-Leon, Louis, Mitchell & Bermejo-Pareja, 2011; Janicki, Cosentino & Louis, 2013) и деменция (Thawani et al., 2009; Louis ED et al., 2016). При задълбочено трансверзално проучване при 128 ЕТ пациенти се установява ЕТ-ЛКН при 18,8% и допълнително при 10,2% ЕТ-Д (Collins K. et al., 2017). Други проучвания съобщават за честота между 15-48,4% на ЛКН при пациенти с ЕТ (Benito-Leon et al., 2011; Roberts & Knopman, 2013; Park et al., 2015). Проведени през последните години проучвания сочат, че деменцията при ЕТ е вероятно да се развие при пациенти с ранни леки нарушения в когнитивните тестове (Chandran V. et al., 2012), аналогично на риска за развитие на болест на Алцхаймер при пациенти с леко когнитивно нарушение (Zgalijardic D.J. et al., 2004). 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 (Louis E.D. et al., 2015; Louis E.D. et al., 2017).

1.3.1. Невропсихологични изследвания при недементни пациенти с есенциален тремор

Проведените през последните години проучвания изследват предимно по-леките степени на когнитивни нарушения, които освен че

повишават риска от последваща деменция и влияят значително върху качеството на живот, също така могат да предшестват развитието на моторните прояви на заболяването (Louis ED, et al., 2016; Bermejo-Pareja F. & Puertas-Martín V. 2012). Нарушенията в различните области на когнитивните функции като внимание, екзекутивни функции, памет, реч и зрително-пространствени умения са описани при недементните пациенти с есенциален тремор дори и в началните стадии на заболяването (Bermejo-Pareja F. & Puertas-Martín V., 2012; Gasparini M. et al., 2001; Benito-Leon et al., 2011; Gaspirini et al., 2001; Higginson et al., 2008; Kim et al., 2009; Lacritz, Dewey, Giller & Cullum, 2002; Lombardi, Woolston, Roberts & Gross, 2001; Sahin et al., 2006; Sinoff & Badarny, 2014; Tröster et al., 2002). При все това някои автори съобщават за водещи паметови нарушения (Collins K. et al., 2017), докато други установяват водещи нарушения в екзекутивните функции (Park et al., 2015). Tröster и съавтори (Tröster A.I. et al., 2002) съобщават за нарушения във вербалната флуидност и непосредственото припомняне при пациенти с ЕТ. Според авторите тези дефицити могат да отразяват трудности в иницирането и подържането на стратегиите за информационна преработка подобно на механизмите, за които се приема, че са подлежащи на когнитивните дефицити при пациенти с болест на Паркинсон. Някои други автори също съобщават за по-изразени нарушения на внимание/екзекутивни функции и памет при пациентите с ЕТ (Kim JS. et al., 2010; Higginson C.I. et al., 2008). Ким и съавтори от своя страна съобщават за тежко засягане при пациентите с ЕТ не само във внимание, екзекутивни функции и вербална памет, но също и в част от езиковите функции (Kim JS., et al., 2009). От друга страна, Лакриц и съавтори не установяват при изследваните от тях пациенти с ЕТ значими нарушения на вербалната памет и езиковите умения (Lacritz L.H. et al., 2002). Шахин и съавтори от своя страна намират по-изразени нарушения при пациентите с ЕТ в тестовете за зрително-пространствени функции и вербална памет, но не и в останалите тестове (Sahin H.A. et al., 2006).

Една възможна причина за тези противоречиви резултати е включването в проучванията на когнитивно хетерогенна група пациенти, т.е. включването както на когнитивно интактни, така и на пациенти с много лек дементен синдром. Други възможни причини биха могли да са прилагането единствено на обща когнитивна оценка и липсата на оценка на отделните когнитивни области, както и самият подбор на скалите за когнитивна оценка. В допълнение не при всички проучвания се отчита възможното влияние на някои поведенчески симптоми (като депресия и апатия) върху когнитивните функции при изследваните от тях групи ЕТ пациенти (Gasparani M et al., 2001; Lombardi WJ et al., 2001; Tröster AI et al., 2002).

В следващата част на обзора ще бъдат разгледани поотделно нарушенията на вниманието, екзекутивните функции, паметта, речта и зрително-пространствените функции при недементните пациенти с Есенциален тремор.

1.3.1.1 Нарушения в областта на вниманието

Въпреки че от невропсихологична гледна точка вниманието все още е трудно за дефиниране понятие, могат да бъдат предложени някои негови характеристики:

а) вниманието представлява, както още Фодор (Fodor, 1983) предлага, „хоризонтална“ функция или общ ресурс, разделен от повечето висши корови функции;

б) вниманието не съществува само за себе си, то е винаги внимание по отношение или към нещо;

в) челните дялове и техните богати връзки с лимбичната система и стволовата ретикуларна формация имат централно участие в сложните

морфо-функционални кръгове на регулация на активното внимание като сложна базова психологична функция (Лурия, 1973; Pribram, Luria, 1973);

г) процесите на вниманието са сравнително лесно уязвими.

Феномените, свързани с вниманието, могат да бъдат разделени на две главни групи. Първата група отговаря на т.нар. *vigilance* и се изследва с тестове, включващи измерване на времето, необходимо за обикновените реакции. Втората представлява селективното внимание, което има два аспекта – насочено и разпределено внимание (Stroh, 1971). Насоченото внимание е отговорно за избора на един източник на информация и игнорирането на другите. Разпределеното внимание помага за успешната обработка на информацията, идваща от повече от един източник. Съществува и трети тип – поддържащо внимание (необходимостта да се реагира всеки път на рядко случващи се събития). То използва механизми, близки до тези, необходими за изпълнението на тестовете за измерване на реакционното време.

Насоченото селективно внимание се изследва с цифровия обхват в обратен ред (Wechsler, 1958) и Stroop test (Golden, 1978). При цифровия обхват в обратен ред изследваното лице повтаря поредиците от цифри в обратен на съобщавания от изследващия ред. При тест на Stroop особено значение има третата част, в която имената на цветове са изписани с различно по цвят мастило. Изискването е да се назове цвета на мастилото, с което са изписани думите, а не да се четат самите думи.

За изследване на разпределеното селективно внимание широко приложение намира TMT-B (Reitan, 1958), както и всички предложени от Бедели (Baddeley, Hitch 1974; Baddeley 1986) тестове за изследване на работна памет. TMT-B се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета с вписани цифри или букви във всяко от тях. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета, като се редуват букви с цифри.

Мозъчни структури, които вземат участие в процесите на внимание, са челните и париеталните корови зони, интраламинарните и ретикуларни ядра на таламуса и мозъчния ствол (асцендентната активираща ретикуларна формация и прилежащите ядра) (Perry RJ, Hodges, 2000). Селективното внимание за външни стимули, например, е считано за функция на задно-париеталните зони, докато вниманието, свързано с мотивационни вътрешни стимули, като че ли е свързано с цингуларната кора в предните отдели (Spinnler, 1991). Тези зони участват и в планирането на двигателните програми (Spinnler, 1991).

Разпределеното внимание и работната памет от своя страна не би трябвало да бъдат възприемани като единни системи с фиксиран капацитет. Алтернативна хипотеза предлага съществуването на множество системи на работната памет, всяка отговаряща за различна функция.

При пациенти с ЕТ нарушения във вниманието са съобщавани от редица автори, като най-ранно доловими са когнитивните нарушения (Gasparini M. et al., 2001; Lombardi W.J. et al., 2001; Duane D.D. et al., 2002; Lacritz L.H. et al., 2002; Tröster A.I. et al., 2002; Benito-Leon J. et al., 2006; Sahin H.A. et al., 2006; Passamonti L. et al., 2011). При повечето от тези проучвания резултатите на пациентите с ЕТ са директно сравнявани с тези на контролни лица (Gasparini M et al., 2001; Benito-Leon J. et al., 2006; Sahin H.A. et al., 2006; Pauletti et al., 2015; Puertas-Martin V. et al., 2017; Passamonti L. et al., 2011). В своето проучване Сераца и съавтори (Cerasa A. et al., 2010) установяват свръхактивност на специфични кортикални области първично въввлечени в изпълнението на Stroop тест при когнитивно интактни ЕТ пациенти. В действителност въпреки сходните изпълнения на пациентите и контролните лица при тази задача ЕТ пациентите показват абнормно увеличение на мозъчната активност в парието-префронталните области в сравнение с контролните лица при функционална МРТ. Въпреки че точната природа на процесите, които водят до кортикална свръхактивност, е все още неизвестна, тези повишени

отговори са били интерпретирани като „ компенсаторни механизми“, които са изисквали повишени „когнитивни усилия“, за да се достигне нормално ниво на поведенческо изпълнение (Bookheimer S.Y. et al., 2000). В съответствие с тази хипотеза Сераса и съавтори вярват, че свръхактивността в специфични кортикални области по време на Stroop task може да са компенсация на едва доловимите когнитивни дефицити (т.е. внимание и езекутивни функции). Друго функционално МРТ изследване, проведено при 15 недементни ЕТ пациенти и 15 контролни лица, изследва активация на задните лобове на церебелума и други корови мозъчни региони въввлечени в работната памет (т.е. дорзолатералната префронтална кора и париеталните лобове) по време на изпълнението на задача за вербална работна памет (Passamonti L. et al., 2011). Авторите установяват асоциация между повишената активност на лобус VI на церебелума с високия когнитивен контрол (висока оценка на Frontal Assessment Battery) при по-леко изразена тежест на ЕТ и обратното при ниска оценка на Frontal Assessment Battery и по-голяма тежест на заболяването. Авторите приемат, че повишената дясна церебеларна активност и ангажирането на контралатерални области би могло да представлява ключов механизъм, който ограничава клиничната експресия на когнитивните дефицити. Възможно е с прогресията на заболяването тези функционални адаптивни механизми да бъдат преодолявани, като локалните отговори намаляват и се изявят тежки когнитивни симптоми. Пасамонти и съавтори установяват също така нарушена функционална връзка при ЕТ пациентите в сравнение с контролите между crus I/lobule VI на церебелума и executive control circuit (дорзолатерална префронтална кора, таламус, долна париетална кора), както и default mode network (прекунеус, вентромедиална префронтална кора, хипокамп). Находките са повлияни от невропсихологичните резултати: пациентите с ниски невропсихологични резултати показват редуцирани връзки между crus I/lobule VI и дорзолатералната префронтална кора и засилени връзки между crus I/lobule VI и прекунеус. Въпреки че съществуват дебати

относно функцията на default mode network (Morcom and Fletcher, 2007), то по време на задачи изискващи внимание се установява, че активацията на default mode network активността корелира обратно с executive control circuit (т.е. увеличената активност на executive control circuit се свързва с намалена функция на default mode network с нарастване на трудността на задачата и обратно) (Gusnard and Raichle, 2001). По-специално се предполага, че default mode network представя спонтанното възникване на собствени мисли (т.е. свободно припомняне, бъдещо планиране, мисловно лутане), които не са свързани с целите на задачите и показват тенденция да влошават поведенческото изпълнение (Fox et al., 2005). За разлика от това активното подтискане на тези несвързани мисли чрез фокусиране на вниманието, което се прилага чрез executive control circuit, води в крайна сметка до подобряване на точността (Fox et al., 2005). С оглед на горепосоченото Пасамонти и колеги (Passamonti L. et al., 2011) приемат, че наблюдаваните от тях намаляване на връзките между crus I/lobule VI на церебелума и дорзолатералната префронтална кора и нарастване на връзките между crus I/lobule VI на церебелума и прекунеуса при ЕТ пациентите с лош когнитивен контрол (ниска оценка на Frontal Assessment Battery) би могло да се разглежда като функционален дисбаланс между executive control circuit и default mode network.

1.3.1.2. Нарушения в областта на екзекутивните функции

Екзекутивните функции обхващат съвкупност от когнитивни процеси, необходими за изпълнението на следните задачи: изработване на план (включва оценка на изходната информация, крайния резултат и необходимите стратегии за неговото достигане); взимане на решение (способност да се изберат най-адекватните за постигане на целта действия); преценка (преценяване на усилията в зависимост от очакваните резултати); автоперцепция (или feedback), която включва контрол и

поддържане на програмата от дейности до крайното постигане на целта (Tranel, 1994; Burgess, Shallice, 1996). Широко прието е становището, че екзекутивни функции са обвързани с префронталната кора. Посредством многобройните взаимовръзки на префронталната кора с теленцефални, лимбични и подкорови структури тя е включена в селекцията, организацията и мониторирането на двигателни и поведенчески програми (Trajkov L., Boller F., 1997). Префронталната кора не използва един определен вид информация и няма невронни връзки с първичните корови полета. Чрез дългите асоциативни влакна в нея непрекъснато постъпва хетеромодална информация, която се обработва едновременно или последователно в зависимост от променящите се изисквания на средата. В допълнение тя съчетава използването на предишния опит, като реорганизира гъвкаво, по нов начин старата свръхзаучена информация. Тази сложна информационна обработка превръща префронталната кора в основен фактор в процеса на взимане на решения (Трайков Л., 2006). Подходящи и широко използвани тестове за изследване на отделните аспекти на екзекутивните функции са Wisconsin Card Sorting Test – WCST, вербална флуидност и TMT (Dalla Barba G. et al., 2008). При изследвания върху ЕТ пациенти някои проучвания установяват ниски резултати на WCST (Passamonti et al., 2011), Stroop тест (Gasparini et al., 2001; Tröster et al., 2002; Lacritz et al., 2002), letter–number sequencing тестове (Lombardi et al., 2001), вербална (фонемна) флуидност (Kim et al., 2009; Frisina et al., 2009; Lombardi et al., 2001; Gasparini et al., 2001; Tröster et al., 2002; Lacritz et al., 2002; Benito-Leon et al., 2006a; Sahin et al., 2006) и семантична флуидност (назоваване на животни) (Kim et al., 2009; Frisina et al., 2009; Lombardi et al., 2001; Higginson et al., 2008; Tröster et al., 2002)

Приема се, че нарушенията в екзекутивните функции са в основата на по-голямата част от когнитивните промени при пациенти с Есенциален тремор (Higginson et al., 2008; Sinoff & Badarny, 2014; Tröster et al., 2002; Gasparini M. et al., 2001; Lombardi W.J. et al., 2001; Duane D.D. et al., 2002;

Lacritz L.H. et al., 2002; Tröster A.I. et al., 2002; Benito-Leon J. et al., 2006; Sahin H.A. et al., 2006; Passamonti L. et al., 2011). При все това при проведено през последната година проучване Колинс и колеги (Collins K. et al., 2017) съобщават за нарушения в екзекутивните функции само при 12,5% от изследваните от тях пациенти с ЕТ-ЛКН. Тези данни противоречат на данните от предишните проучвания за водещи екзекутивни нарушения при ЕТ (Higginson et al., 2008; Sinoff & Badarny, 2014; Tröster et al., 2002).

При подробно изследване на отделните аспекти на екзекутивните функции също се наблюдават известни противоречиви резултати. Един често съобщаван дефицит при пациентите с ЕТ е в способността за превключване от един план към друг, т.е. способността да се променя поведението съобразно промяната в съответния стимул (Lombardi et al., 2001; Passamonti L. et al., 2011). Обаче причините за тези нарушения при недементни пациенти с ЕТ не са напълно изяснени. При пациентите с ЕТ едни автори намират, че пациентите имат нарушение в способността за превключване, но само когато са необходими вътрешно генериране или вътрешен контрол, загатвайки зависимостта от механизмите на работната памет (Cools A.R. et al., 1984; Taylor A.E. et al., 1986). Други автори сочат, че дефицитите в превключването могат да се наблюдават и при външен контрол на превключването, което драстично намалява влиянието на работната памет (Cools R. et al., 2001). Те откриват също така, че дефицитът в превключването при пациентите се наблюдава само в тези подзадачи, при които се изисква допълнително наличието на селективни механизми, необходими за превключването в условията на разсейване.

Нарушенията във вербалната флуидност, които отчасти отразяват дефицитите в екзекутивното търсене и процесите на извличане, са добре описани при ЕТ. Някои автори установяват сходни нарушения както в литералната, така и в семантичната флуидност при ЕТ (Puertas-Martin V. et al., 2017), докато други не установяват (Sánchez-Ferro A. et al., 2017; Sinoff

& Badarney, 2014). Налице е известно припокриване от гледна точка на подлежащата невробиологична база на дефицитите в литерална и семантична вербална флуидност, имайки предвид, че и двата типа флуидности разчитат на фронтално базирани езекутивни стратегии. При все това разликите в сравнителното изпълнение на двете задачи биха могли да са в полза от гледна точка на невроанатомичната локализация при положение, че диспропорционални нарушения в семантичната флуидност са наблюдавани при болест на Алцхаймер и семантична деменция (Hodges J.R. et al., 1992) за разлика от по-изразените нарушения в литералната вербалната флуидност при субкортикалните деменции (Green J., 2000). Лезионни проучвания също показват, че увреждането на темпоралния лоб води до значително по-голям дефицит в семантичната в сравнение с литералната вербалната флуидност, докато увреждането на фронталния лоб от своя страна води до много по-сравними нарушения в литерална и семантична вербална флуидност (Henry and Crawford, 2004a). Тези наблюдения вероятно отразяват опората на семантичната флуидност на семантичната памет, чийто неврологичен субстракт е широко прието да лежи в темпоралния лоб. Нещо повече, функционални изобразяващи изследвания потвърждават активация на левия медиален темпорален лоб по време на семантичната флуидност за разлика от number listing task (Pihlajamaki M. et al., 2000).

При пациентите с есенциален тремор подлежащите патофизиологични и патоанатомични процеси все още не са напълно изяснени. Voxel-based морфометрични проучвания при ЕТ установяват редуция на обема на церебелум и главен мозък (фронтален лоб, инсула и цингулум) (Vagepally BS et al., 2012; Benito-Leon J. et al., 2009). Докато voxel-based морфометричният анализ се използва за демонстриране на регионални промени в сивото мозъчно вещество, то DTI предоставя информация за микроструктурната организация на бялото мозъчно вещество. Най-често използваните измервания са фракционната

анизотропия и средната дифузия. Приема се, че промени в тези измервания на бялото мозъчно вещество отразяват структурни промени, същите като миелинови абнормности, невронална увреда, микротубулно разрушаване и/или аксонална загуба. Балсинг и колеги (Bhalsing K. et al., 2014) при сравнително проучване на 55 ЕТ пациенти и 55 контроли установяват корелация между нарушенията в екзекутивните функции и работната памет (оценени посредством Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, The Color Trails Test, forward and backward Spatial Span) и DTI в десния среден фронтален гирус, десния цингулум, двустранно предните таламични радиации, двустранно горния лонгитудинален фасцикулус, ляв унцинатен фасцикулус и двустранно церебелума (задан лоб). Авторите заключават, че екзекутивните дисфункции при ЕТ са асоциирани широко с промените във фронталното бяло вещество. Лезионни проучвания демонстрират, че фронталния лоб е решаващ за екзекутивните функции (Rowe AD et al., 2001). При все това обаче мета-анализи на невроизобразявания при лезионни проучвания разкриват, че екзекутивните функции са сензитивни, но не и специфични за фронталния лоб, което означава че както фронталните, така и нефронтални мозъчни области са въввлечени в екзекутивните функции (Alvarez JA et al., 2006). В съответствие с тези данни Балсинг и колеги (Bhalsing K. et al., 2014) също установяват корелации между екзекутивните функции и темпорален лоб проекции. Установено е, че горният лонгитудинален фасцикул, долният лонгитудинален фасцикул и унцинатният фасцикул играят важна роля в екзекутивните функции, речта и паметта (Sasson E. et al., 2013). Балсинг и колеги (Bhalsing K et al., 2014) също така предполагат възможна връзка между интегритета на бялото мозъчно вещество в предната таламична радиация и екзекутивните функции. Тези данни са в съответствие със схващането за ролята на предната таламична радиация в когницията, като се има предвид, че проекциите от предния таламус свързват таламините ядра с префронталната кора, която е въввлечена в екзекутивните функции

(Floresco SB et al., 2003; Mamah D. et al., 2010; Van der Werf YD et al., 2003; Zoppelt D. et al., 2003)

Базирайки се на приликите между когнитивните дефицити при ЕТ и тези наблюдавани при малкомозъчни лезии (Hart, 2011; Noroozian, 2014) някои автори също така предполагат, че когнитивните дефицити при ЕТ са в резултат на увреда или на самия малък мозък (Bhalsing et al., 2014) или на неговите връзки с фронталните кортикални области (Pauletti et al., 2013; Tröster et al., 2002). При все това скорошни патологини данни (Louis and Vonsattel, 2007) показват че ЕТ би могла да се състои от поне два различни невронални подтипа: докато приблизително 75% от ЕТ случаите имат церебеларна дегенерация, то малък процент имат мозъчностволови телца на Леви без придружаваща церебеларна дегенерация.

1.3.1.3. Нарушение в областта на паметта

Изключително многобройните опити за изработване на единен модел на паметовите процеси доведоха до наличието на сложна и в някои случаи дори противоречива терминология. Това терминологично изобилие се основава на приетото от всички автори становище, че паметта е когнитивна система, отнасяща се до капацитета на складиране и възстановяване в съзнанието на индивида на предишния му опит (Tulving, 1972). Този процес изисква три основни механизма: кодиране, складиране и възстановяване на информацията.

Едно от най-старите разделения на паметта е това на първична или краткосрочна памет (КСП) и вторична или дългосрочна памет (ДСП). КСП или така наречената „работна памет“ е съставена от съвкупност от относително независими подсистеми, които допринасят за реализацията на различни когнитивни задачи.

ДСП представлява система от процеси, позволяващи по-дълготрайното складиране на информация, както и използването на предишни знания (Tulving E., 1983). Едно от първите фундаментални разделения на ДСП противопоставя процедуралната на декларативната памет.

Процедуралната памет („знанието как“) се дефинира с познанието за начина, по който се извършват дейностите. Тя участва в заучаването на когнитивни и перцептивно-двигателни умения, без да прибегва до активното присъствие на съзнанието и в повечето случаи без речево опосредстване. Функционални невроизобразяващи изследвания при здрави лица показват, че изпълнението на едни от често използваните задачи за оценка на процедуралната памет се асоциира с активация на стриатума, често в комбинация с кортикална активация в области, въвличащи моторните кръгове (Alexander G.E. et al., 1986), включвайки моторната кора, премоторната кора и допълнителното моторно поле (Grafton S.T. et al., 1995; Doyon J. et al., 1996; Jenkins I.H. et al., 1997; Rauch S.L. et al., 1997).

Декларативната памет („знанието какво“) се отнася до познанието за фактите, понятията и събитията, които са съзнателно и вербално възпроизводими. Широко възприето е предложеното от Тулвинг (Tulving 1972; 1983) разделение на декларативната памет на епизодична и семантична. Епизодичната памет касае паметта за лично преживените събития (автобиографична памет) или за тези, които могат да бъдат ситуирани в строго определен пространствен и времеви контекст. Семантичната памет е паметта за фактите, правилата и концепциите. Тя съдържа познанието за думите и другите вербални символи, за тяхното значение и взаимоотношения и не носи никакъв белег за контекста, в който те са били първоначално заучени. Епизодичната памет се явява подсистема на семантичната, което значи, че в хода на едно прогресиращо паметово нарушение първите отклонения ще се проявят от страна на

епизодичната, а в един по-късен етап ще се проявят и нарушения в семантичната памет.

За изследване на КСП най-бърз за приложение е тестът за цифров обхват в прав ред, при който изследваното лице повтаря поредиците от цифри в реда, съобщаван от изследващия.

Нарушенията в епизодичната ДСП се проверяват чрез оценяване способността на лицата да заучават нов материал и се изследват с тестове за свободно и улеснено припомняне и тестове за разпознаване (Fuld P. et al., 1982). Една от най-често използваните методики е тест за заучаване на списък от думи. Нарушения в епизодичната памет могат да възникнат при двустранни лезии в медико-темпоралните структури (хипокамп, парахипокампален гирус или енторинален кортекс), диенцефалона (мамиларните телца, предните и дорзомедиалните ядра на таламуса) или свързващите ги пътища (Neary D. et al., 1993; Petrides M. et al., 1993; Frey S. and Petrides M., 2002). Нарушенията в семантичната памет биха могли да се изследват бързо посредством категориалната вербална флуидност. Тези дефицити се свързват най-често с увреди в темпоралния неокортекс (предимно левостранни).

Според дефиницията, предложена от четвъртата редакция на Диагностичното и статистическо ръководство (APA, 1994), паметово нарушение или амнестичен синдром представлява неспособността за заучаване на нова информация и неспособността за припомняне на стари знания. Това определение е повлияно от една страна от широко използваното в клиничната практика разграничаване между заучаването на нова информация (антероградна памет) и припомнянето на материал, заучен предварително (ретроградна памет). От друга страна то включва новите теории за паметовите системи, според които заучаването на нова информация е предимно обект на епизодичната памет (Capitani E. et al., 1992), а терминът "знания" оставя възможност за дефицит и в епизодичната, и в семантичната ДСП, като все пак насочва повече към

нарушение в семантичната. Уместно е да се добави, че КСП обикновено е съхранена поне в началните стадии на голяма част от случаите с амнестичен синдром (Albert M. et al., 1981; Corkin S., 1982).

При изследвания върху ЕТ пациенти някои автори съобщават за по-изразени паметови нарушения (Kim JS. et al., 2010; Higginson C.I. et al., 2008; Tröster A.I. et al., 2002), докато други автори не установяват значими нарушения във вербалната памет (Lacritz L.H., et al., 2002). Tröster и съавтори (Tröster A.I. et al., 2002) съобщават за нарушения във вербалната флуидност и непосредственото припомняне при изследваните от тях ЕТ пациенти. Според авторите тези дефицити могат да отразяват трудности в иницирането и подържането на стратегиите за информационна преработка, подобно на механизмите, които се приема да са подлежащи на когнитивните дефицити при пациенти с БП.

Редица проучвания при недементни ЕТ пациенти също така сочат както за дефицити в кодирането и извличането, така и за нарушения в съхранението на складираната информация (Puertas-Martin V. et al., 2017; Collins K et al., 2017; Sinoff & Badarny, 2014). При 6 от 8 проучвания, които изследват разпознаването като мярка за съхранение на складираната информация, се установяват нарушения при ЕТ пациентите (Kim et al., 2009; Lacritz et al., 2002; Lombardi et al., 2001; Sahin et al., 2006; Sinoff & Badarny, 2014; Tröster et al., 2002; Puertas-Martin V. et al., 2017; Collins K et al., 2017). Този тип дефицит често е приеман като първичен компонент на амнестичния синдром и не е типично очакван в контекста на кортикоцеребеларните или фронто-субкортикалните синдроми (Daum & Ackerman, 1997; Neau, Arroyo-Anllo, Bonnaud, Ingrand & Gil, 2000). Дефицитите в разпознаването се свързват с хипокампадна дисфункция като кардинална черта на БА (Beyer et al., 2013; Deweer, Lehericy & Pillon, 1995; Hamilton et al., 2004; Lekeu et al., 2003; Manns, Hopkins & Squire, 2003; Pillon, Deweer, Agid & Dubois, 1993; Rémy, Mirrashed, Campbell & Richter, 2005). 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 et al., 2011; Thawani et al., 2009). Колинс и колеги (Collins K et al., 2017) при изследване на 127 ЕТ пациенти, от които 25 ЕТ-ЛКН установяват, че голямата част от ЕТ-ЛКН пациентите са амнестични ($n = 17, 70,8\%$) и почти една трета ($n = 5, 27,8\%$) от тези пациенти са с чист амнестичен подтип без засягане на други когнитивни области. При последващата индивидуална оценка на резултатите на пациентите се установява, че 65% от амнестичната група пациенти показват нарушение в разпознаването и само 35% показват нарушение само в извличането. Авторите обръщат внимание, че наличието на нарушения в разпознаването при амнестичния тип ЕТ-ЛКН подкрепя идеята, че паметовите нарушения в тази подгрупа включват не само нарушения в извличането, което е очаквано при дизекзекутивния синдром, но така също и дефицити в складирането на информацията. Нарушенията в разпознаването при амнестичната подгрупа на ЕТ-ЛКН предполага възможното наличие на двойна патология, при която продрома на БА е наличен наред с ЕТ-специфичен когнитивен синдром (Collins K et al., 2017). Sinoff и колеги (Sinoff & Badarney, 2014) при сравнение на невропсихологичния профил на ЕТ-ЛКН пациенти с когнитивно интактни ЕТ също установяват нарушения както в извличането, така и в разпознаването при тесовите за епизодична памет, макар и най-големи да са били нарушенията в отдалеченото припомняне.

Способността за точна времева преработка на информацията се обвързва с редица активности от ежедневието като вербалната и невербалната комуникация, работата с машини и други (Wittmann M. et al., 2000). При все това точните подлежащи невронални механизми за преработка на времевата информация не са напълно изяснени, като съществуват различни когнитивни и невронални модели за това къде и как се осъществява тази преработка (Wittmann M. et al., 2010). Тези разнообразни модели за възприемането на времето може - поне отчасти - да бъдат обяснени с отделни специфични за времевата продължителността механизми. Например допаминергичните активности в

базалните ганглии изглежда да са решаващи за времеви интервали от милисекунди до няколко секунди чрез модифициране на активността на вътрешния часовник (Buhusi CV et al., 2005; Harrington DL et al., 1998). Церебело-таламичните нарушения от своя страна е възможно да са подлежащи за тремора при ЕТ пациенти, както се приема да са свързани с нарушенията във времевата обработка в интервала от 400 до 600 милисекунди (Wittmann M, 2013). От друга страна кортикалните области се намесват в обработката на по-дълги времеви интервали (Rammsayer TH et al., 2010; Wiener M et al., 2010) и са свързани с когнитивни процеси включващи внимание и работна памет (Allman MJ et al., 2012; Pouthas V et al., 2004). Съответно множество взаимодействащи мозъчни региони са проследими по време на определени аспекти на времева преработка. Например когнитивният контрол на времето възприемане зависи както от базалните ганглии, така и от фронто-париеталната кора и предната инсуларна кора (Wittmann M et al., 2010; Buhusi CV et al., 2005; Lewis PA et al., 2003; Kosillo P et al., 2010). Обратно допълнителното моторно поле, части от долната фронтална кора, базалните ганглии и церебелума са свързани с времевия контрол на движенията (Ivry RB et al., 2008; O'Boyle DJ et al., 1996). Pedrosa и колеги (Pedrosa D et al., 2016) изследват времевата обработка при 24 пациенти с ЕТ в сравнение с 24 здрави лица посредством стимули за зрителна обработка от 500 до 900 милисекунди и 1,6 до 2,4 секунди. Това проучване разкрива нарушения във времевата преработка при пациентите с ЕТ и в двата времеви интервала, но при времеви интервали над 800 милисекунди. Средният брой грешки при времевата преработка при ЕТ пациентите корелира с резултатите от тестовете за семантичната флуентност и вербалната памет, но не и тежестта на тремора. Авторите предполагат, че тези нарушения при ЕТ пациентите е възможно да са в резултат по-скоро на кортикално влияние отколкото на церебеларно дисфункция и съответна когнитивна дисфункция в основата на времевата компресия. В допълнение тези данни са в подкрепа на сегрегация на подлежащата патофизиология на тремора

и неоторните симптоми при ЕТ (Middleton FA et al., 1994; Pedrosa DJ et al., 2014).

При все това подлежащите функционални и структурни промени за паметовите нарушения при ЕТ не са напълно изяснени. Пасамонти и колеги (Passamonti L et al., 2011) чрез изследване с функционална МРТ установяват абнормна активация на цингулум и церебелум (задан лоб) при ЕТ пациенти по време на задачи за работна памет. Тази свръхактивност на цингулума и церебелума по време на тестовете за работна памет би могла да представлява компенсаторен механизъм за загубата на обем и загубата на интегритет на бялата материя в тези области (Passamonti L et al., 2011). Балсинг и колеги (Bhalsing K et al., 2014) установяват допълнително, че нарушенията в зрителната и вербалната епизодична памет корелират с промените в дифузията на дясната предна таламична радиация, двустранно долния лонгитудинален фасцикулус и долния лоб на церебелума. Известно е, че долният лонгитудинален фасцикулум играе важна роля в зрителната памет (Sasson E et al., 2013). Унцинатния фасцикулум играе роля при формирането и извличането на спомени (Sasson E et al., 2013). Резултатите от изследването на Балсинг и колеги (Bhalsing K et al., 2014) насочват към въвличане на церебелоталамокортикалния кръг в паметовите нарушения при ЕТ.

1.3.1.4. Нарушения на речта и езика

Езикът е комплексна символна система, с която се реализира комуникацията между хората. От структурно-лингвистична гледна точка думите (и съответно съобщенията, съставени от тях) имат няколко нива на анализ: фонологично (продукция и разбиране на определени съчетания от звуци-фонемии), семантично (значение на думите), лексикално (речников фонд) и синтактично (съчетание на думи в изказвания и изречения с помощта на предлози, съюзи, граматични времена и др.). Чрез речта

(устна и писмена) се реализира езиковата способност за комуникация с помощта на думите. Езикът и речта представляват сложна функционална система на пораждање, селекция, извличане, организиране, реализация и разбиране, осмисляне на думите и техните съчетания. Невроанатомичната база на тази функционална система обхваща много компоненти и равнища на езиковата експресия и разбирането – от асоциативните фронтални и темпоро-париетални зони до крайните моторни и сетивни полета предимно на лявата хемисфера, като лексико-семантичните аспекти са асоциирани с лявата темпорална кора, а синтактично-граматичните аспекти – с фронталната асоциативна зона на лявата хемисфера.

Изследването на речта и езика е необходимо да включва преценка на спонтанната реч, на способността за разбиране, способността за назоваване, повторната и писмената реч (Райчев Р.И., 1972; Райнов В.Г., 1989). Оценката на спонтанната реч най-често се осъществява по време на разговора с болния при снемане на анамнезата, както и с помощта на свободно описание на комплексни картини. Необходимо е да се прецени артикулацията, флуидността, евентуалното наличие на парафазии, граматичната структура и вербалната флуидност, като експресията се анализира на ниво дума, ниво изказване/изречение и интервю/текст. Способността за разбиране на речта лесно може да се изследва със задаване на въпроси към болния, на които може да се отговори с да или не, или с изпълнение на команди с постепенно повишаваща се трудност. Назоваването може да бъде изследвано с използване на различни предмети и предметни изображения като например при Boston Naming Test (Kaplan E. et al., 1978). Важен аспект е също преценката на генерирането и флуидността на речта. Нарушението във вербалната флуидност е ранен белег при когнитивни нарушения предимно с подкорова характеристика, а при различни заболявания на централната нервна система с лезия на челните мозъчни дялове се наблюдават често и персеверации на някои от собствените отговори. Синдромът на нарушение в способността за

назоваване се нарича аномия и се наблюдава при лезия в лявата темпоропариетална област с различна етиология.

Нарушения в тестовете за назоваване при пациентите с ЕТ се съобщават от редица автори (Kim et al., 2009; Frisina et al., 2009; Lombardi et al., 2001; Higginson et al., 2008; Tröster et al. 2002). Някои автори съобщават също така и за нарушения в назоваването и вербална флуентност още в предементния стадий на ЕТ (Puertas-Martin V. et al., 2017). Тръостер и съавтори (Tröster A.I. et al., 2002) съобщават също за нарушения във вербалната флуидност при пациенти с ЕТ. Според авторите тези дефицити могат да отразяват трудности в иницирането и подържането на стратегиите за информационна преработка подобно на механизмите, които се приема да са подлежащи на когнитивните дефицити при БП пациенти. От друга страна, Лакриц и съавтори не установяват значими нарушения във вербалната памет и езиковите умения при изследваните от тях пациенти с ЕТ (Lacritz L.H., et al., 2002).

Подлежащите патофизиологични и патоанатомични нарушения за езиковите нарушения при ЕТ не са напълно изяснени. Бенито-Леон и колеги (Benito-Leon., et al., 2017) чрез функционално МРТ изследване установяват негативна корелация между средната и аксиална дифузия в различни области на бялото мозъчно вещество (дясното горно малкомозъчно краче, левия кортикоспинален тракт, мозъчните крачета, сплениума на корпус калозум, паракхипокампапалните гириси и лявата задна таламична радиация) и изпълненията в тестовете за реч и вербална памет (т.е. колкото са по-големи промените в бялото мозъчно вещество, толкова е по-лошо изпълнението в когнитивните тестове). Дисфункцията във фронтално-таламично-церебеларния кръг се асоциира с леки когнитивни абнормности при ЕТ пациентите (Tröster AI et al., 1999; Benito-Leon J et al., 2006; Louis ED et al., 2010; Cerasa, A. et al., 2010; Passamonti, L. et al.; Benito-Leon, J. et al., 2013). Имайки предвид, че горното малкомозъчно краче е част от този фронто-таламо-церебеларен кръг, би могло да се предполага, че леки промени в горното малкомозъчно краче биха могли да

доведат до нарушения в този кръг и последващи дефицити при пациентите с ЕТ. Кортикоспиналният път макар и да се формира преди всичко от първичната моторна кора, то към него се присъединяват също така и проекции от соматосензорната, цингуларната и инсуларна кора (Galea, M. P. & Darian-Smith, I., 1994). В резултат на което би могло да се предполага, че кортикоспиналният път е вероятно въввлечен в различни функции включително и когнитивни. Сплениумът на корпус калозум роstralно се приема за важна част от кортикалната мрежа, включваща задната цингуларна кора (Buckner RL et al., 2008; Sharp DJ et al., 2011). Парахипокампадна кора сама по себе си се асоциира с много когнитивни процеси, включително зрително-пространствена преработка и епизодична памет, като е свързана в кортикална мрежа с медиалната темпорална кора (Ward AM et al., 2014).

1.3.1.5. Нарушения на зрително-пространствените и конструктивни умения

Нарушенията в зрително-пространствените функции могат да обхващат дефицити в голяма гама от функции: от зрителната и пространствена перцепция, през зрително-конструктивните умения до зрително-пространственото мислене. От невропсихологична гледна точка едно такова разделение, което обединява три различни невропсихологични дефицита, не е съвсем подходящо, но те са групирани заедно предвид диагностичната им стойност при когнитивни нарушения и деменции.

Оценката на конструктивния праксис е важна част от невропсихологичното изследване на болните поради факта, че дефицитът в него често е субклиничен и не се забелязва лесно от болния и от околните. Изследва се с тестове за рисуване или копиране на триизмерни фигури върху двуизмерен лист и конструиране на модели от отделни

елементи (най-често кубчета, клечки и др.). Други използвани методики са Rey-Osterrieth Complex Figure Test и мозаична проба (Block Design от WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale), при които се изисква от изследваното лице да прерисува сложна фигура или да построи от двуцветни кубчета предварително зададени зрителни патерни. Конструктивната апраксия се наблюдава при лезии и на двете мозъчни хемисфери, но дефицитът е по-чест и по-тежък при увреди на париеталния дял, по-изразени вдясно.

Редица проучвания съобщават за нарушения в зрително-пространствените и конструктивни функции при ЕТ пациенти (Tröster et al., 2002; Sahin et al., 2006; Higginson et al., 2008; Duane and Vermilion, 2002; Bhalsing K. et al., 2014). Редица невроизобразяващи проучвания през последните години са проведени в насока изследване на възможни промени на сиво и бяло мозъчно вещество при ЕТ и тяхната връзка със зрително-пространствените нарушения при тези пациенти. Даниелс и колеги (Daniels C et al., 2006) съобщават за относително разширяване на обема на сивото мозъчно вещество двустранно в temporal parietal junction при пациентите с ЕТ, като авторите предполагат, че това се дължи на адаптивната реорганизация във връзка с нарушеното зрително-пространствено функциониране. Балсинг и колеги (Bhalsing K et al., 2014) от своя страна установяват корелация между зрително-пространствените дисфункции и дифузионите измервания на десния парието-окципитален лоб. Друго проучване също съобщава за корелация между зрително-пространствените нарушения и обема на сивото вещество в париеталните, темпоралните и окципиталните лобове (Bhalsing KS et al., 2014). Приема се, че дясната окципитална и париетална кора са специализирани в зрително-пространствените функции (Nobre AC et al., 1997). Наблюдаваните корелации между зрително-пространствената дисфункция и промените в обемите на сивото вещество в тези области предполагат, че структурни увреди в тези области биха могли да допринасят за подлежащите дисфункции. Бенито-Леон и колеги (Benito-Leon J et al., 2017) при изследване на бялото мозъчно вещество установяват

положителна корелация между увеличена средна дифузия (в парахипокампаляния гирус) и аксиална дифузия (в десния сагитален стратум, тялото на корпус калозум и сплениума на корпус калозум) при недементни ЕТ пациенти и изпълнението на тестовете за зрително-пространствени умения. Предполага се, че тази положителна корелация може да се дължи на рефракторна компенсаторна реорганизация на нервните кръгове, като по този начин позволява на ЕТ пациентите да поддържат същото ниво на зрително-пространствени умения, както здравите лица.

1.3.2. Невропсихологични изследвания при пациенти с Есенциален тремор и деменция

Подобно на болеста на Паркинсон, при ЕТ наличието на когнитивни дефицити засилва подозрението за наличието на много по-задълбочени проблеми в когницията и появата на явна деменция при това заболяване. През 2006 г. Бенито-Леон и колеги (Benito-Leon J. et al., 2006) първи демонстрират, че шансът за развитие на деменция е приблизително два пъти по-голям при пациенти с късно начало на ЕТ в сравнение с възрастово свързани контроли. Наскоро проведени други две проучвания също потвърждават този по-висок риск от деменция при пациентите с ЕТ (Bermejo-Pareja F, et al., 2007; Thawani S.N. et al., 2010). Редица проучвания също така насочват към извода, че ранните леки когнитивни нарушения при ЕТ пациенти във фронталните езекутивни функции и паметта са обвързани с по-голям риск от деменция (Tröster A.I. et al., 2002; Benito-León J. et al., 2006; Gasparini M. et al., 2001; Lacritz L.H. et al., 2002; Benito-León J. et al., 2006; Lombardi W.J. et al., 2001; Sahin H.A. et al., 2006). При проспективно проучване върху ЕТ-ЛКН пациенти Синоф и Бадарни (Sinoff, G. & Badarny, S., 2014) установяват, че годишно 8,4% от тези

пациенти развиват деменция. В сравнение със недементните ЕТ пациенти, при дементните ЕТ пациенти Ким и съавтори през 2010 г. показват по-тежки нарушения във внимание/екзекутивни функции, вербална памет, част от езиковите функции, както и при зрително-пространствените функции (Kim JS. et al., 2010). При проучване върху дементни пациенти с ЕТ, БП и болест на Алцхаймер Фризина и съавтори установяват специфичен модел на дементния синдром при ЕТ пациентите различен от този на останалите две групи, които се представя със значителна корелация между нарушенията в ориентация за време и място и оценката на ежедневните дейности. Трябва да се отбележи обаче, че в това проучване, както и в по-голямата част от проведените други подобни проучвания върху когнитивните функции и деменцията при ЕТ са използвани само скринингови скали за оценка на когнитивния дефицит като MMSE (Frisina P.G. et al., 2009).

С оглед оценка на подлежащите механизми за развитие на деменция при ЕТ редица проспективни, популационно базирани епидемиологични проучвания съобщават за асоциация между ЕТ и развитието на деменция, особено от Алцхаймеров тип (Thawani SP et al., 2009). В допълнение невропатологично изследване съобщава за развитието на патологични промени, характерни за прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) в по-голяма от очакваната група ЕТ пациенти, което допълнително предполага наличието на връзка между ЕТ и натрупването на тау (Louis ED et al., 2013). 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 недементите ЕТ пациенти в сравнение с контролите (Pan J et al., 2014).

1.4. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯТА ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР.

Редица демографски и клинични данни, като актуална възраст, възраст на начало на тремора, пол, образователен ценз, тежест на темора, психиатрични нарушения и други, са изследвани макар и несистемно за тяхното възможно влияние върху когнитивните функции при пациенти с ЕТ.

В следващата част на обзора ще бъдат разгледани поотделно редица демографски и клинични фактори и тяхната възможна връзка с когнитивните нарушения и деменцията при Есенциален тремор.

1.4.1. Възраст

Подобно на БП, при някои проучвания с ЕТ пациенти се наблюдава асоциация между по-късната възраст и развитието на когнитивни нарушения и деменцията (Benito-Leon J. et al., 2006; Kim J.S. et al., 2010; Bermejo-Pareja et al., 2007; Collins K. et al., 2017; Louis E. et al., 2012). Бенито-Леон и колеги (Benito-Leon et al., 2011) при трансверзално изследване на ЕТ пациенти установява асоциация с начало на тремора след 65 години и повишен риск от ЛКН (adjusted odds ratio (OR) = 1,57, 95% confidence interval (CI) 1,03–2,38, $p = 0,03$), докато пациентите с начало преди 65 години и контролите са със сходна вероятност за развитие на ЛКН (adjusted OR = 0,73, 95% CI 0,34–1,57, $p = 0,43$). При лонгитодиналното проследяване на тези пациенти за период от 3,2 години се установява по-бързо когнитивно влошаване при ЕТ пациентите с начало на тремора след 65 години в сравнение с контролите (Louis et al., 2010). Това проучване също така установява асоциация между ЕТ с начало след 65 години и наличието на деменция (Benito-Leon et al., 2006) (adjusted OR = 1,70, 95% CI 1,04–2,76, $p = 0,03$), както и появата на деменция

(Bermejo-Pareja et al., 2007) за периода на проследяване от 3,2 години (relative risk (RR) = 1,98, 95% CI 1,14–3,45, p = 0,01). Сходни резултати показва и друго проспективно проучване при ЕТ пациенти на възраст над 65 години (Thawani et al., 2009). При трансверзалния анализ 31 от 124 (25,0%) ЕТ пациенти имат клинично изявена деменция спрямо 198 от 2161 (9,2%) контроли (adjusted OR = 1,84, 95% CI 1,13–2,98, p = 0,01). При проспективния анализ 17 от 93 (18,3%) ЕТ пациенти развиват деменция спрямо 171 от 1963 (8,7%) контроли (adjusted hazard ratio (HR) = 1,64, 95% CI 0,99–2,72, p = 0,055). Базирайки се на горните изследвания за връзката между по-късната възраст на ЕТ пациентите и деменция Чандран и колеги (Chandran V. et al., 2012) предполагат, че при тази подгрупа ЕТ пациенти би могло да има засягане на мозъчната кора в хода на заболяването, макар че авторите отбелязват, че причината за тази възможна асоциация не е изяснена. Чандран и колеги (Chandran V. et al., 2012) също така повдигат въпроса дали всъщност ЕТ пациентите с късно начало страдат от същото заболяване както ЕТ пациентите с ранно начало, а не се касае за различен подлежащ патофизиологичен процес в зависимост от възрастта.

От друга страна обаче Луис и колеги в друго свое проучване не установяват връзка между влошаването в когнитивното функциониране и възрастта на начало на тремора при недементни пациенти с ЕТ (Louis E.D. et al., 2010). При сравнително проучване на недементни ЕТ пациенти с ранно и късно начало на тремора (т.е. ≥ 65 години) Санчес-Феро и колеги също не установяват значими разлики в невропсихологичния профил между двете възрастови групи пациенти. (Sánchez-Ferro A. et al., 2017)

1.4.2. Образование

Редица проучвания сочат, че високото образователно ниво намалява риска от развитие на деменция (Fratiglioni L. et al., 2007; Contador I. et al., 2015) и по-добре поддържа когнитивното функциониране при определена

мозъчна патология. (Mortimer JA et al., 2005; Amieva H. et al., 2014). Функционални невроизобразяващи изследвания демонстрират, че мозъците на хора с висок образователен ценз са по-ефективни по отношение на функционалната свързаност (Kim J. et al., 2015). Всъщност образованието може да допринася за мозъчната способност (например синаптична плътност) да толерира невропатологията (пасивен подход). Това е също един индикатор за мозъчната способност да компенсира увредите посредством съществуващите или алтернативни мрежи съгласно активния подход предложен от теорията за когнитивен резерв (Stern Y. et al., 2002).

Епидемиологични проучвания предполагат, че чрез стимулиране на тези резервни форми образованието намалява риска от развитие на деменция (Amieva H et al., 2014; Meng X et al., 2012). По-конкретно високият резерв може да повлияе на способностите на индивидите да се справят с алцхаймеровия тип патология за дълъг период от време. При все това този благоприятстващ ефект на образованието не е неограничен. В определен момент на заболяването (т.е., "инфарктна точка") по-високото образователно ниво може да бъде асоциирано с по-бързо когнитивно влошаване, което предполага че невропатологините промени са достигнали до ниво, при което компенсаторните механизми започват да се провалят (Stern Y. et al., 2002).

Добре известно е, че образованието има протективна роля срещу деменция при индивиди без предхождащо неврологично заболяване (Meng X. et al., 2012), но подобни данни за поддържане на този ефект при хора страдащи от текущи неврологични заболявания са оскъдни. Проучвания при БП сочат, че образованието не оказва влияние върху прогресията на когнитивните нарушения (Stepkina DA et al., 2010) и развитието на деменция (Aarsland D. et al., 2003). При проучвания върху ЕТ пациенти редица автори установяват асоциация между ниското образователно ниво и повишения риск от когнитивни дефицити при ЕТ (Kim JS. et al., 2010; Bermejo-Pareja et al., 2007). Бенито-Леон и колеги (Benito-Leon J. et al.,

2016) подробно изследват влиянието на образователното ниво върху риска от развитие на деменция в проспективно проучване върху 3878 лица (здравни контроли и ЕТ пациенти в премоторен и клинично изявен стадий). Резултатите от това проучване сочат, че по-високото образователно ниво би могло да намали риска от развитие на деменция по време на премоторния стадий на ЕТ, но не и при клинично изявено заболяване. Авторите предполагат, че тази разлика в ефекта на високото образователно ниво върху риска от развитие на деменция при различните стадии на ЕТ може да се дължи на възможното достигане на критичен момент на невропатологична увреда в клинично изявения стадий, в който протективният ефект на образованието върху развитието на деменция намалява или вече липсва. Освен това е интригуващо, че рисковите коефициенти (hazard ratios - HRs) за развитие на деменция в изследваната кохорта са по-високи при ЕТ пациентите с нисък образователен ценз в премоторния стадий отколкото при ЕТ пациентите с нисък образователен ценз в моторния стадий. Авторите предполагат, че това може да се дължи на по-голямата възраст на начало на тремора при ЕТ пациентите в премоторен стадий, като се има предвид, че рискът за развитие на когнитивни нарушения е свързан тясно с възрастта на начало на тремора (Benito-León J. et al., 2011; Benito-León J. et al., 2006; Bermejo-Pareja F. et al., 2007; Deuschl G. et al., 2015).

1.4.3. Тежест и продължителност на тремора

Редица проучвания изследват възможната връзка между тежестта на тремора и развитието на когнитивни нарушения и деменция при ЕТ макар че резултатите са много разнопосочни.

Някои автори, като Lombardi и съавтори, не установяват връзка между тежестта на тремора и когнитивните дефицити при ЕТ (Lombardi W.J. et al., 2001). Трьостер и колеги (Tröster AI et al., 2002) при изследване на 101 ЕТ пациенти в хода на предстояща оперативна интервенция също

така не установяват корелация между тежестта на тремора и когнитивните функции.

Други автори обаче установяват корелация между тежестта на тремора и общия когнитивен дефицит или нарушенията в отделни когнитивни области. Шахин и съавтори при подробно невропсихологично изследване установяват значима корелация между тежестта на тремора и нарушенията в ексекутивните и зрително-пространствените функции (т.е. с броя на грешките на Wisconsin Card Sorting Test и Hooper Visual Organization Test), но не и във внимание, памет и реч при изследваните от тях 16 ЕТ пациенти (Sahin H.A., et al., 2006). Барут и колеги в своето проучване установяват корелация между тежестта на тремора и някои от тестовете за внимание, ексекутивни функции и реч (фонемна литерална флуидност, BNT и Stroop test), но не и с тестовете за зрително-пространствени умения и памет (Ozen Barut B. et al., 2013). Ким и съавтори от своя страна установяват корелации на тежестта на тремора с общото когнитивно функциониране, езиковите функции и вербалната епизодична памет при изследване на сборна група ЕТ пациенти, включваща както когнитивно интактни, така и пациенти с леко когнитивно нарушение и деменция (Kim JS. et al., 2010). Луис и колеги (Louis E. et al., 2012) също така установява корелация между тежестта на тремора и общото когнитивно ниво (изследвано посредством две версии на MMSE), изследвани при също така при сборна група от 161 ЕТ пациенти. На базата на тези резултати авторите предполагат, че има връзки между когнитивните и моторни черти при ЕТ. Наличието на връзка предполага, че двете състояния споделят общ подлежащ патологичен процес, което биха могли да са структурни промени на бялото и сивото мозъчно вещество на церебелума, както се отбелязва в някои проучвания (Benito-Leon J. et al., 2009). При функционално невроизобразяващо изследване върху 15 ЕТ пациента и 15 контроли по време на изпълнението на тест за вербална работна памет се установява абнормна активност на церебелума и други мозъчни области (вкл. дорзолатерална префронтална кора,

париетални лобове) при ЕТ пациентите. Авторите заключават, че подлежащата при ЕТ церебеларна дегенерация води до абнормна комуникация между ключови региони, отговорни за работната памет, и че адаптивни механизми (т.е. повишен отговор на *crus I/lobule VI*) се появяват, за да ограничат изявата на когнитивните симптоми при ЕТ (Passamonti L. et al., 2011)

При проучване на връзката на когнитивните дефицити с продължителността на тремора Колинс и колеги (Collins K. et al., 2017) установяват при изследваните от тях ЕТ пациенти леко преваляване на случаите с по-голяма продължителност на тремора при ЕТ-ЛКН пациентите в сравнение с когнитивно интактните ЕТ пациенти. Барут и колеги (Ozen Barut B. et al., 2013) от своя страна не установяват корелации между продължителността на заболяването и промените в нито една от изследваните от тях когнитивни области (внимание, екзекутивни функции, памет, реч и зрително-пространствени умения) при ЕТ пациентите.

1.4.4. Нарушение на съня

Повечето изследвания върху съня при ЕТ макар и смесени (Benito-Leon J. et al., 2013; Chandran V. et al., 2011; Seon-Min L. et al., 2015; Gerbin M. et al., 2012) съобщават както за ексцесивна дневна сънливост, така и за нарушения в качеството на нощния сън, които са междинни между тези на БП пациентите и нормалните контроли (Benito-Leon J. et al., 2013; Seon-Min L. et al., 2015), което предполага лека форма на сънна дисрегулация при ЕТ пациентите. При БП ексцесивната дневна сънливост при липса на дисфункция на нощния сън се асоциира с дефицити във внимание, работна памет, екзекутивни функции, памет и зрително-пространствени функции в спектъра от нормална когниция до деменция (Goldman JG et al., 2013). Нещо повече - патоанатомични проучвания при ЕТ установяват наличието на телца на Леви в локус церулеус при пациенти с ЕТ (Louis ED et al., 2007; Ross GW et al., 2004), като се има предвид че това мозъчно ядро е

обвързано с поддържането на нормалните сънни патерни (Nitz D. et al., 1997; Takahashi K. et al., 2010). Рол и колеги (Rohl B. et al., 2016) в трансверзално проучване чрез използването на самооценъчните скали (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) и Epworth Sleepiness Scale (ESS)) изследват ексцесивната дневна сънливост и нарушенията в качеството на нощния сън при 67 когнитивно съхранени ЕТ, 16 ЕТ-ЛКН и 13 ЕТ с деменция пациенти. Качеството на съня е изследвано посредством две самооценъчни, широко валидизирани и широко използвани скали: Epworth Sleep Scale (ESS) (Johns MW, 1991) и Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Delis, DC et al., 2001). ESS е самооценъчна скала, чрез която се оценява вероятността даден индивид да задреме в осем обичайни ситуации. Всяка ситуация се степенува по скала от 0 до 3 (максимален скор от 24 = най-висока дневна сънливост). Приема се, че ESS скор ≥ 10 е индикатор за по-голяма от нормалното ниво на дневна сънливост (Benito-Leon J. et al., 2013; Johns MW, 1991; Goldman JG et al., 2013). Авторите установяват значимо по-изразена ексцесивна дневна сънливост при ЕТ-ЛКН пациентите в сравнение с когнитивно съхранените и дементните ЕТ пациенти, като между последните две групи не се установяват значими промени. По отношение на качеството на нощния сън обаче авторите не установяват значими промени. Авторите предполагат няколко възможни подлежащи причини за наличната асоциация между ексцесивната дневна сънливост с ЛКН, но не и с деменцията при изследваните от тях ЕТ пациенти. Първо това може да се дължи на недостатъчно осъзнаване на дневните задремвания и от там по-ниската самооценка на ESS скалата при пациентите с когнитивни нарушения, както е наблюдавано при пациенти с болест на Алцхаймер (Most E et al., 2012). Друга възможна причина според авторите, която не изключва сама по себе си първата, е наличието на фенотипна хетерогенност при ЕТ. Докато някои ЕТ пациенти развиват тремор на главата, БП или деменция, то други не развиват, което води до предположението че настоящият термин ЕТ може всъщност да обединява няколко различни заболявания (Louis ED et al., 2014). Възможно е някои от

тези варианти на заболяването да се асоциира с ексцесивна дневна сънливост, докато други не, като първите развиват по-често леко когнитивно нарушение, което е малко вероятно да прогресира до деменция.

Chandran и колеги от своя страна при болнично базирано проучване установяват нарушения в нощния сън, но не и ексцесивна дневна сънливост при ЕТ пациенти в сравнение със здрави контроли (Chandran V. et al., 2011). Друго трансверзално проучване също показва сходни резултати използвайки PSQI и ESS (Sengul Y. et al., 2015). Адлер и колеги изследват както ексцесивната дневна сънливост, така и REM sleep behaviour disorder при пациенти с ЕТ (Adler CH, et al., 2011) и установяват че резултатите на ЕТ пациентите са сравними с тези на контролните лица за разлика от резултатите на БП пациентите.

1.4.5. Депресия

Първото проучване върху депресията при ЕТ е проведено от Ломбарди и колеги (Lombardi WJ et al., 2001) при ЕТ пациенти при подготовка за хирургична интервенция. Авторите установяват значимо по-високо ниво на депресивните симптоми използвайки Geriatric Depression Scale, когато сравняват с нормативна база данни. В друго клинично проучване Лакриц и колеги (Lacritz LH et al., 2002) отбелязват депресивни симптоми при 3 от 13 пациенти с ЕТ, използвайки Beck Depression Inventory. Фабрини и колеги от своя страна показват, че 10 от 37 ЕТ пациенти са засегнати от депресия спрямо 3 от 34 контроли (Fabbrini G. et al., 2012). Редица други автори също така установяват, че депресията наблюдавана при ЕТ, е много по-тежка, отколкото при здрави лица. При трансверзално проучване, при което е използвана Hamilton Depression Rating Scale, се установява значимо нарастване на сора при ЕТ ($7,8 \pm 7,9$) в сравнение с контролните лица ($1,7 \pm 3,3$) (Chandran V. et al., 2012). Друго проучване, което също използва Beck Depression Inventory (BDI),

също установява по-тежка депресия при ЕТ в сравнение с контролните лица (Lacerte A et al., 2014). Тези резултати са в съответствие с данните на Догу и колеги (Dogu O. et al., 2005). Нарушенията в концентрацията и умората са най-често съобщаваните симптоми при депресия, наблюдавана при ЕТ пациенти. Използвайки подskalите на Montgomery-Asberg Depression Rating Scale китайски проучвания установяват клинични манифестации на депресията при ЕТ. При сравняване с депресията при първични афективни заболявания, депресията при ЕТ се характеризира с по-големи трудности при концентрация и повишена умора (Li ZW et al., 2011). Милер и колеги установяват, че най-честите симптоми при депресивните ЕТ пациенти са уморяемостта, трудности при работа, анхедонията и нарушенията в съня, изследвани посредством BDI (Miller KM et al., 2007).

В едно популационно базирано проучване от северен Манхатан (Louis ED et al., 2001) голям депресивен епизод е диагностициран при 5,4% от ЕТ пациентите в сравнение с 2,7% от контролите. В болнично базираната част от проучването 10,8% ЕТ пациенти спрямо 5,4% от контролите са били с голям депресивен епизод. Тези данни насочват, че пациентите в терапевтични сектори имат по-голяма вероятност да са депресивни в сравнение с тези, които са изследвани директно при популационни проучвания, и това би могло да отразява неравномерното разпределяне на немоторните прояви. Второ популационно базирано проучване, насочено към изследване на депресията и използването на антидепресивни медикаменти, е проведено от NEDICES Study Group (Louis ED et al., 2007). Последващият логистичен регресионен анализ установява значима асоциация между депресията и ЕТ, като тази връзка остава значима даже и след изключването на пациентите с деменция и тези на антидепресивна терапия и бензодиазепини. В допълнение авторите установяват, че пациентите с ЕТ е значимо по-вероятно да са на антидепресивна терапия. В проспективния анализ се установява ЕТ при 78

от 3619 участници, като допълнително се установява, че лицата, които съобщават за депресия, са под повишен риск за развитие на ЕТ.

Появата на депресия при ЕТ се асоциира с по-нисък здравословен статус (Lorenz D et al, 2011; Woods SP et al., 2008). Широко прието е мнението, че депресията при ЕТ е вторична в резултат на влиянието на тремора върху ежедневните дейности, работа и хобитата (Chatterjee et al., 2004), както и в резултат на неудобство, причинено от тремора по време на социални комуникации, което води до негативна самооценка. При все това обаче данните за повишен риск от развитието на ЕТ при лица с депресивна самооценка насочват към възможността, при ЕТ подобно на БП да е налице премоторна фаза и да има невробиологична база за депресията при ЕТ (Louis ED et al., 2007). Допълнителни проучвания също предполагат, че немоторните черти, в това число и депресията, наблюдавани при ЕТ, са първични черти на заболяването, а не вторичен феномен (Jhunjhunwala K. and Pal PK, 2014).

Фабрини и колеги (Fabbrini et al., 2012) при трансверзално изследване на 37 когнитивно интактни ЕТ пациенти и 34 здрави лица установяват по-голяма честота на депресията при ЕТ пациентите (20 от 37; 54%) в сравнение със здравите лица (8 от 34; 22%) ($p < 0,01$). Авторите допълнително изследват възможните връзки между развитието на депресия и някои демографски и клинични фактори и установяват, че депресивните симптоми са по-чести при фамилните случаи на ЕТ ($p < 0,05$) в сравнение с ЕТ пациентите без фамилна анамнеза. От друга страна не се установява връзка между наличието на депресивни симптоми и тремора (вкл. възраст на начало, продължителност, разпространение и тежест).

Малко проучвания до момента са изследвали възможната връзка между когнитивните нарушения, тежестта на тремора и депресивните симптоми при ЕТ пациентите, като резултатите са доста противоречиви (Li ZW et al., 2011; Sinoff G. & Badarny S., 2014; Higginson CI et al., 2008). Докато някои автори установяват значима връзка между тежестта на

тремора и депресията при ЕТ (Chandran V. et al., 2012), то други изследователи не откриват такава (Huey ED et al., 2018; Aslam S. et al., 2017). По отношение на възможната връзка между общия когнитивен капацитет и депресията резултатите са също противоречиви: Хюи и съавтори установяват строга връзка между тежестта на нарушенията в общия когнитивен капацитет и депресията (Huey ED et al., 2018), докато други автори не установяват подобна зависимост (Higginson CI et al., 2008; Li ZW et al., 2011).

Една възможна причина за тези противоречиви резултати е включването в проучванията на когнитивно хетерогенна група пациенти, т.е. включването както на когнитивно интактни, така и дементни пациенти. Имайки предвид обаче, че обичайно дементните пациенти са с известни нарушения в самооценката, то би могло да се предполага неточно оценяване на депресивните симптоми при прилагане на самооценъчни скали и последващи отклонения в интерпретация на данните за ЕТ групата като цяло. Други възможни причини биха могли да са прилагането единствено на скали за обща когнитивна оценка и липсата на оценка на отделните когнитивни области.

1.4.6. Апатия

През последните десетилетия значително нарасна интересът към апатията при невродегенеративни заболявания и по-специално при заболяванията, протичащи с двигателни нарушения. Редица проучвания също така насочват, че появата на апатия при тези заболявания не е системно асоциирана с депресията (Baudic S. et al., 2006; Craufurd D. et al., 2001; Kuzis G. et al., 1999; Kuzis G. et al., 1987; Starkstein S. et al., 1992) и подкрепя хипотезата, че апатията е поведенчески синдром, различен от депресията.

Проучвания при болест на Алцхаймер (БА) (Kuzis G. et al., 1999), болест на Паркинсон (БП) (Pluck G., Brown R., 2002) и болест на

Хънтингтън (Baudic S. et al., 2006) установяват връзка между появата на апатия при тези заболявания и влошаването в когнитивните способности. Някои от дефицитите при тези проучвания са при тестове, които измерват специфични аспекти на екзекутивните функции като планиране, организиране на успешното изпълнение на изискващите усилие задачи и когнитивно превключване (set shifting). При хорея на Хънтингтън се съобщава за асоциация между появата на апатия и задълбочаване на дефицитите във внимание, екзекутивни функции и епизодична памет в ранния стадий на заболяването (Baudic S. et al., 2006). При БП наличието на апатия се асоциира с нарушения в задачи за внимание и екзекутивни функции, които обаче са времево обвързани (като TMT, Stroop тест, вербална флуидност) (Santangelo G. et al., 2018; Starkstein S. et al., 1992), като някои автори съобщават и за нарушения в епизодичната памет (Starkstein S. et al., 1992). Сантанджело и колеги (Santangelo G. et al., 2018) установяват при изследваните от тях БП пациенти строга асоциация между появата на апатия и влошаването предимно в когнитивната подвижност (set shifting) и инхибиторния контрол, които от своя страна се медиират от префронталната кора и субкортикалните области (т.е. базалните ганглии).

До момента само едно проучване изследва появата на апатия при есенциален тремор посредством прилагане на Apathy Evaluation Scale при ЕТ пациенти, като резултатите са сравнени с тези на пациенти с дистония, БП и контролни лица (Louis ED et al., 2012). Авторите установяват много по-голяма тежест на апатията и при трите групи пациенти в сравнение със здравите лица. В допълнение авторите също така установяват наличието на подгрупа от недепресивни апатични ЕТ пациенти (Louis ED et al., 2012), което е индикатор, че чертите на апатията и при ЕТ се появяват независимо от депресивните симптоми. Подлежащите патофизиологични промени за нарастващите черти на апатия при тези пациенти са неизвестни. Въпреки установената повишена тежест на апатията при ЕТ до момента, доколкото ни е известно, не е провеждано изследване на връзката между апатията и когнитивните функции при ЕТ.

2. ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СРОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Дисфункцията на допаминергичната система се асоциира с редица неврологични страдания, като болестта на Паркинсон (БП) е класически пример за това. Болестта на Паркинсон засяга до 1% от населението на възраст от 65 до 69 години, като нараства с възрастта (Nussbaum R.L. et al., 2003). Клиничният ход на БП е хетерогенен и прецизната диагноза, базирана само на клинични критерии като тези на UK brain bank (Gibb W.R. et al., 1988), може да бъде затруднена особено в ранните стадии на заболяването.

Терминът "биомаркер" се определя от NIH Biomarkers Definitions Working Group, като "характеристика, която обективно се измерва и оценява като индикатор за нормални биологични процеси, патогенни процеси или фармакологични отговори на терапевтична интервенция " ((Biomarkers Definitions Working Group 2001). Биомаркерите за БП могат например да бъдат използвани за диагностициране на БП (диагностични маркери), прогнозиране на прогресия на заболяването (прогностични маркери), описание на тежестта на заболяването (стадиращи маркери) и подпомагане на избора на лечение (терапевтични маркери) (Cova et al., 2018). Диагностичните маркери могат да бъдат полезни от своя страна за разпознаване на БП, когато моторните или немоторните признаци или и двете са все още недостатъчни за дефиниране на заболяване (продромална фаза) или дори за откриване на асимптоматична популация с риск от БП, при която се очаква невродегенерация започва (предклинична фаза).

В последващата част от обзора ще бъде разгледани резултатите от проведените до момента проучвания в насока търсенето на някои потенциални клинични, неврофизиологични и невроизобразяващи маркери за диагноза и прогноза на БП и сродни заболявания.

2.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СРОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.1.1. КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ

Златният стандарт за диагнозата болест на Паркинсон (БП) се базира на аутопсионни данни за невронална загуба в субстанция нигра и наличието на телца на Леви, като патологични маркери за заболяването (Jellinger KA, 2012). Клинично заболяването се характеризира с голямо разнообразие от моторни симптоми (брадикинезия, ригидност, тремор, нарушение в походката, дистония и други) и немоторни симптоми (поведенчески нарушения, anosmia, нарушения в съня, когнитивни нарушения и автономни нарушения) (Tarakad A, Jankovic J, 2017; Tarakad A, Jankovic J, 2017; Marinus J et al., 2018). Това поставя под въпрос точната клинична диагноза БП приживе, особено в началния стадий на клинична проява, като се установява че до 25% БП пациенти биват погрешно диагностицирани (Meara et al., 1999; Rizzo et al. 2016). Този процес се затруднява още повече и от липсата на сигурни биологични маркери за болестта. Пациентите с екстрапирамидни белези представляват диагностично предизвикателство, породено от голямата клинична хетерогенност на случаите, които накрая срещат патологичните критерии за болест на Паркинсон. Вероятни клинични критерии за БП са предлагани под различна форма (Larsen JP et al., 1994; Gelb et al., 1999). Най-често използвани в изследователските проучвания, включително и в тези, касаещи когнитивните нарушения, са критериите предложени от UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Queen Square) (Gibb WRG, Lees AJ, 1988). В проведено изследване се установява голяма клинична точност на диагнозата (90%), базирана върху тези критерии при патоанатомично верифицирани случаи на болестта (Hughes AJ et al., 2001). За поставяне на

диагнозата БП съгласно UK Brain Bank критериите е необходимо наличието на брадикинезия с поне един друг допълнителен симптом като мускулна ригидност, 4–6 Hz тремор в покой или постурална нестабилност и липсата на изключващи черти (като инсулти със стъпалообразно влошаване на паркинсонизма, черепномозъчна травма, невролептична терапия в периода на начало на симптомите или атипични паркинсонови черти), които биха насочили към алтернативни диагнози. През 2015 г. Movement disorder society предложи клинични диагностични критерии за определяне паркинсонизма като наличието на брадикинезия в съчетание с тремор в покой или ригидност. За поставяне на „клинично сигурна БП“ е необходимо наличието на поне 2 допълнителни подкрепящи черти (същите като ясен и отчетлив отговор на допаминергична терапия, наличието на Леводопа-индуцирани дискинезии, тремор в покой или наличието на олфакторна загуба/сърдечна симпатикова денервация на metaiodobenzylguanidine scintigraphy) и липса на изключващи критерии (Postuma RB et al., 2015).

През последните години се работи много в насока установяването на маркери за продромната фаза на БП, като през 2016 год. бяха публикувани първите MDS изследователски критерии за продромна БП (Berg et al., 2016). През настоящата година се публикува нова актуализирана версия на тези MDS изследователски критерии за продромна БП (Heinzel et al., 2019) 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 (Cova et al., 2018). Например наличието на полисомнографски доказан REM Sleep behavior disorder (RBD) при индивид от общата популация води до повишаване на коефициентът на средна положителна вероятност за БП при този индивид според настоящите критерии 130x (Heinzel et al., 2019). Редица проучвания обаче сочат, че RBD би могъл да е продром не само на БП, но също така и други синуклинопатии (като MCA и

ДТЛ) и макар и рядко на таупатии и други (като ПСП, КБД, СЦА 3, АЛС, БА) (Schenck et al., 2013).

В диференциалната диагноза на БП, особено в случаите дебютиращи с тремор, на първо място е есенциалният тремор (ЕТ). В проучване, проведено в специализиран център по двигателни заболявания, се установява, че 37% от пациентите са грешно диагностицирани като имащи ЕТ. От тези пациенти се установява, че 15% са пациенти с БП и други 7% с ЕТ+БП (Jain S et al., 2006). Наскоро публикувана класификация на треморите от специализираната група по треморите към International Parkinson and Movement Disorder Society дефинира ЕТ в Axis I като синдром като разделя на две "ЕТ" и "ЕТ+" (Bhatia KP et al., 2018). Съгласно тази класификация ЕТ е изолиран акционен тремор, въвличащ горни крайници с продължителност от поне 3 години с или без тремор с друга локализация и липса на други неврологични белези като дистония, атаксия или паркинсонизъм. ЕТ плюс се дефинира като тремор с характеристиките на ЕТ и допълнителни неврологични белези с несигурно значение като нарушена походка в тандем, съмнителна дистонична поза, паметови нарушения или други леки неврологични белези с неизвестно значение, които не са достатъчни за допълнително класифициране на синдрома или друга диагноза. Критериите за изключване на ЕТ и ЕТ+ изискват изключване на усилен физиологичен тремор, изолиран фокален тремор (на глава или глас), ортостатичен тремор с честота по-голяма от 12 Hz, тремор, специфичен за задачи и позиции, и внезапно начало и други характеристики, подсказващи функционален (психогенен) тремор. Усложнения при разграничаването на ЕТ от ЕТ+ биха могли да се наблюдават в случаите, при които с времето се развиват допълнителни симптоми (същите като развитието на паркинсонизъм или церебеларни симптоми), което би довело до промяна на диагнозата на пациента от ЕТ в ЕТ+, при условие че не отговарят на критерии за алтернативна клинична диагноза. По този начин пациентите с

дългогодишен ЕТ, които по-късно развиват БП фенотип, биха били обозначавани с БП и „предшестваш ЕТ“. Съществуват значителен брой доказателства в подкрепа на връзката между ЕТ и БП поне в подгрупа пациенти, въпреки че естеството и възможните патогенни механизми на връзката не са добре разбрани (Tarakad A et al., 2019). Трябва да се отбележи, че има различни мнения, изразени след публикуването на класификация на треморите от специализираната група по треморите към International Parkinson and Movement Disorder Society, (Albanese A, 2018; Fasano A et al., 2018), като са вероятни бъдещи ревизии (Tarakad A. et al., 2019).

В клиничен план болестта на Паркинсон споделя също така редица общи клинични черти и с заболяванията от групата на Паркинсон плюс синдромите (и в частност ДТЛ), като все още остава открит дебатът за диференцирането на ДТЛ от БП с деменция.

В светлината на активни опити за разработване на протеин-специфични терапии при дегенеративните заболявания, ранното диференциране на БП от сродните заболявания с различно подлежащо белтъчно нарушение би била от съществено значение. В допълнение, разработването на подходящи биомаркери, които да улесняват ранната диагноза и прогресия на заболяването биха били от решаващо значение за по-добрия клиничен подход към пациентите с болест на Паркинсон и сродни заболявания.

2.1.2. КРИТЕРИИ ЗА ПРОГРЕСИЯ НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ТЕХНИТЕ НЕДОСТАТЪЦИ

Ефективната терапия при болестта на Паркинсон във всички стадии на заболяването изисква индивидуален персонализиран подход, особено с прогресията на заболяването. Напредналия стадий на заболяването обикновено се свързва с развитието на потенциално инвалидизиращи двигателните усложнения (като моторни флукуации и дискинезия) и стесняване на терапевтичния прозорец, които водят до допълнително ограничение в ефективността на оралните терапии (Odin P et al., 2015; Worth PF. 2013). В допълнение, с напредването на заболяването пациентите могат да станат все по-зависими от полагащите грижи за тях. Инвалидността при пациентите се доминира, както от моторните (МС), така и от немоторните симптоми (НМС), които могат да бъдат резистентни на допаминергична терапия и/или перорално приложение на лекарства (Antonini A et al., 2010; Coelho M, Ferreira JJ, 2012; Fox SH et al., 2011; Antonini A et al., 2018). Правени са редица опити за очертаване на клиничната прогресия на БП и определяне на подходящо лечение според степента на тежест на заболяването (Evans JR et al., 2011). Терапията на пациентите с напреднала болест на Паркинсон (НБП) и по-специално с двигателни флукуации, дискинезии и оф-периоди могат да изискват оптимизиране на пероралната терапия (включително политерапия, фракциониран прием и намаляване на дозата в отделните приеми) или използването на терапии с помощта на устройства като дълбока мозъчна стимулация (ДМС), непрекъснатата подкожна инфузия с апоморфин или леводопа-карбидопа интестинален гел (Antonini A et al., 2011; Macleod AD et al., 2014; Riedel O et al., 2014).

Едно от предизвикателствата за определяне на подходящото време за оптимизиране на терапиите за контрол на симптомите е отсъствието на биомаркер, диагностичен тест или златен стандартен индекс, което не

води до ясен консенсус за това как да се определи етапа на напреднала БП (Riedel O et al., 2014; Martinez-Martin P et al., 2015; Luquin MR et al., 2017). Липсата на единно разбиране за прогресиране на заболяването може да доведе до разнородност в грижите. Скорешни опити за определяне тежестта на хроничното заболяване чрез използване на обективни маркери бяха неясни (Martinez-Martin P et al., 2015).

Едно- и многопрофилни скали са разработени и утвърдени за измерване на прогресията на болестта, но връзката между оценките по скалите и терапията не винаги е ясна. Например в клинични условия и клинични изпитвания скалата на Hoehn и Yahr (H&Y) (Hoehn MM, Yahr MD, 1967) е често използвана за класифициране на пациент с БП по прогресия на заболяването въз основа на инвалидността, оценявайки от степен 0 (без признаци на заболяване) до степен 5 (прикован към инвалидна количка или легло, без чужда помощ) (Janjovic J 2008;). При все това поради фокуса си върху постуралната нестабилност H&Y скалата не улавя нито моторните флуктуации, нито немоторните симптоми - два ключови елемента за определяне на прогресията на заболяването и необходимостта от оптимизация на терапията.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) от друга страна е разработена за определяне на нивото на тежест на заболяването и дава по-изчерпателна оценка на симптомите на БП (Goetz CG et al., 2004). Прецизната оценка на степента на тежест на заболяването, базирайки се на UPDRS моторната подскала, обаче изисква по-високо ниво на компетентност в областта, като такава на специалистите по двигателни нарушения (Martinez-Martin P et al., 2015). В допълнение, тази скала изисква и по-продължително време за прилагане, което също е затрудняващо за прилагане в редовната клинична практика поради натоварените клинични работни процеси.

През 2018 година бе постигнат консенсус от специалисти по двигателни заболявания с оглед определянето на клинични индикатори за

диагностика и терапия на напреднала болест на Паркинсон (Delphi панел) (Antonini et al., 2018).

Въз основа на клинична важност в консенсуса са включени 15-те индикатори, насочващи към напреднала болест на Паркинсон, които са разпределени в три подгрупи – моторни симптоми, немоторни симптоми и области на функционално въздействие.

Моторната подгрупа симптоми включва:

- (1) умерено ниво на проблемни двигателни флукутации (т.е. влияещи върху ежедневното функциониране на пациента);
- (2) ≥ 2 часа от будната част на денонощието с „оф“ симптоми;
- (3) ≥ 1 часа на ден с проблемни дискинезии;
- (4) умерено ниво на дискинезии (т.е. влияещи върху ежедневното функциониране на пациента);
- (5) проблемна дисфагия и
- (6) ≥ 5 перорални Леводопа приеми дневно.

Немоторната подгрупа симптоми включва:

- (1) лек дементен синдром, дължащ се на БП;
- (2) персистиращи проблемни халюцинации;
- (3) умерено ниво на персистираща психоза (т.е. влияеща върху ежедневното функциониране на пациента);
- (4) флукутации на немоторните симптоми и
- (5) умерено ниво на нарушения на нощния сън (т.е. проблеми с инициране или поддържане на съня, което влияе върху ежедневното функциониране на пациента).

Подгрупата на функционални показатели за въздействие включва:

- (1) повтарящи се падания въпреки оптималното лечение;
- (2) нужда от помощ при ежедневните дейности поне в част от времето;
- (3) пациентът не е в състояние да изпълнява сложни задачи поне в част от времето;

- (4) умерено нарушена подвижност (т.е. влияеща върху
ежедневното функциониране на пациента);

Развитието на двигателни флукуации и дискинезия са добре разпознаваеми характеристики на прогресията на БП (Varanese S et al., 2011). Нещо повече, в Delphi панела са поставени точни граници, при които тези моторни симптоми да бъдат приети като маркери за прогресията на заболяването, т.е. необходимо е наличието на ≥ 2 часа от будната част на денонощието на „оф“ симптоми, ≥ 1 часа на ден проблемни дискинезии и ≥ 5 -пъти перорални Леводоба приеми дневно. Имено тези три индикатора от моторната подгрупа са заложили и в ревизирания национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсонова болест през 2018 г. като индикатори, че при пациента е удачно насочването към терапии с помощта на устройства като дълбоката мозъчна стимулация (ДМС), непрекъснатата подкожна инфузия с апоморфин или леводоба-карбидоба интестинален гел (Миланов И, 2018).

Проучване на Лукин и колеги (Luquin MR et al., 2017) определя моторните симптоми на пациентите с напреднала БП като наличието на моторни флукуации и функционалните ограничения (нуждата от помощ или изпитването на ограничения в ежедневните дейности) като достатъчни или абсолютни детерминанти за напредналата болест на Паркинсон. Други моторни нарушения като умерена/тежка дисфагия, умерена/тежка дизартрия и немоторните симптоми като деменция и неосъзнати халюцинации също се считат за определящи за напреднала болест на Паркинсон (Luquin MR et al., 2017).

В Delphi панела се отбелязва също, че лечение с ≥ 5 приема на Леводоба на ден е индикатор за възможно развитие на напреднал стадий на БП. Този допълнителен индикатор е включен с оглед на наблюдаваната необходимост от нарастване на симптоматичното лечение с напредване на заболяването, което води до увеличение както на общата Леводоба доза, така и на броя на Леводоба приемите през денонощието (Cenci MA et al., 2011; Lokk J. 2011; Abbruzzese G et al., 2012).

Проучване показва, че БП в по-късните стадии е доминирана от появата на нови или обостряне на съществуващите двигателни функции и немоторни симптоми, които може да не отговарят на Леводопа. Тези симптоми играят съществена роля за качеството на живот на пациентите и са основен източник на инвалидизация и са рискови фактори за институционализация и смърт (Coelho M, Ferreira JJ, 2012). Високата честота на паданията при напредналата БП (40–70%) водят до наранявания и фрактури, които допълнително редуцират независимостта на пациентите (Varanese S et al., 2011). Поведенческите нарушения, особено халюцинациите и другите психотични белези и/или симптоми са също чести при напредналата БП (25–30%) (Varanese S et al., 2011). Варанезе и колеги отбелязват, че индикатори за напреднала болест на Паркинсон биха могли да са определени белези и/или симптоми като: лек дементен синдром, персистиращи смущаващи халюцинации, умерено ниво на психоза и повтарящи се падания. Тези немоторни симптоми са обикновено най-проблемните и стресиращите усложнения при напредналата болест на Паркинсон, като увеличават значително нуждата на пациентите от допълнително обгрижване и са често negliжирани в клиничната практика. (Varanese S et al., 2011)

Предвид бавното прогресиране на БП немоторните симптоми и моторните флукутации могат да бъдат пропуснати от общите невролози, които лекуват по-голямата част от БП пациентите (Stocchi F et al., 2014).

Благодарение на консенсусните дефиниции и точното определяне на индикаторите за напреднал стадий на БП авторите на Delphi панела вярват, че това ще доведе до по-ранното идентифициране от страна на общите невролози на БП пациентите в напреднал стадий на заболяването, за да могат пациентите да бъдат насочени към специалисти по двигателни заболявания. Това би довело до възможност за последващо оптимизиране на тяхното текущо лечение и/или обмисляне на опции за лечение на напреднал стадий на заболяването, което 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.

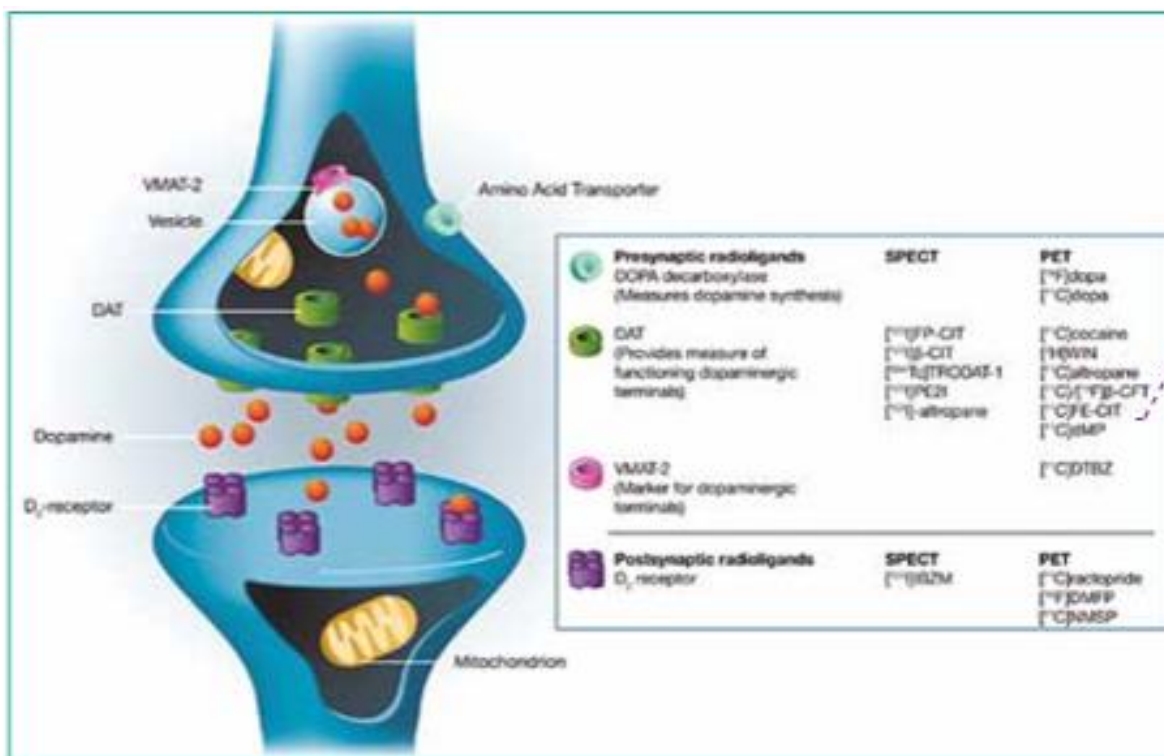
2.2. 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) И НЕВРОПСИХОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ КАТО ИНСТРУМЕНТИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СХОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Клиничният ход на болестта на Паркинсон е хетерогенен и прецизната диагноза, базирана само на клинични критерии като тези на UK brain bank (Gibb W.R. et al., 1988), може да бъде затруднена особено в ранните стадии на заболяването. Установено е, че времето за поставяне на коректна диагноза на заболяването е в диапазона от 2 месеца до 18 години от появата на началните моторни симптоми (Rajput A.H. et al., 1991). Данните сочат, че 5-25% от пациентите с БП са първоначално погрешно диагностицирани като есенциален тремор, съдов паркинсонизъм, мултисистемна атрофия (МСА) и прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) (Newman E.J. et al., 2009). Поставянето на точната диагноза на пациентите е от ключово значение за коректната терапия и прогноза. През последното десетилетие невроизобразявания със специфични допаминови (DA) свързващи лиганти са били използвани за функционална оценка както на пресинаптичните терминали, така и на постсинаптичните свързващи места. Към момента еднофотонната емисионна томография (SPECT) и позитронната емисионна томография (PET) са широко налични изобразяващи методи.

В настоящата част от обзора ще бъде дискутирано използването на *in vivo* пресинаптичния DA transporter (DAT), невроизобразяване и в частност 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) като инструмент за диагноза, прогноза и диференциална диагноза между болест на Паркинсон и свързани заболявания.

2.2.1. ОСОБЕНОСТИ НА DOPAMINE TRANSPORTER IMAGING ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СХОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Невротрансмитерът, освободен от пресинаптичния неврон, достига до постсинаптичната клетъчна мембрана, където присъстват рецептори, и иницира невротрансминалната верига от събития. Трансмитерът може също така да бъде захванат обратно от пресинаптичния неврон чрез каналите за обратно захващане, които активно участват в модулирането на концентрацията му в синаптичната цепка. Всички тези съставки на синаптичната верига, т.е. трансмитер, рецептори и канали за обратно захващане са възможни цели на изобразяването с проследяващи радиофармацевтици. Допаминаргичната система поради значението на мозъчните функции, свързани с нейната цялост, е най-широко проучената невротрансмитерна система при невроизобразяващата нуклеарна медицина. Понастоящем за рутинни клинични практики и изследвания са налични различни SPECT и PET допаминаргични маркери (Фигура 1).



Фигура 1: Допаминаргични радиолиганди за SPECT и PET

DAT е протеин, зависим от натриевия хлорид върху пресинаптичните мембрани на терминалите на допаминергичните проекции (Huang WS et al., 2003). DAT играе критична роля в регулацията на извънклетъчната концентрация на допамина посредством активното обратно захващане на допамина от синаптичната цепка (Amara SG et al., 1993; Jaber M et al., 1997). DAT се приема за маркер на цялостта на допаминергичните терминали (Kaufman MJ et al., 1991; Niznik HB et al., 1991).

Дегенерация на допаминергични проекции от субстанция нигра към стриатума води до загуба на DAT (Kish SJ et al., 1988). DAT концентрация е тясно свързана с нивата на стриаталния допамин (Seibyl J et al., 2005; Mozley PD et al., 2000), което подкрепя използването му като невроизобразяващ биомаркер за PD.

DAT невроизобразяването обаче може да подцени истинска терминална плътност поради понижената регулация на DAT в оставащите допаминергични неврони в отговор на намалените нива на синаптичния допамин (Brooks DJ et al., 2011). За оценка на пресинаптичната допаминергична функция, както SPECT, така и PET са използвани като *in vivo* инструменти. SPECT е по-широко наличен от двете модалности поради по-ниската цена и наличието на маркери. Разработени са няколко ¹²³I и ^{99m}Tc DAT-SPECT невроизобразяващи средства базирани на кокаин и други тясно свързани производни на тропанови деривати (Huang WS et al., 2004). Сред тези средства [¹²³I] FP-CIT и [^{99m}Tc] TRODAT-1 имат по-бързо свързваща кинетика, която позволява много по-ранно изобразяване (3 до 6 часа) след прилагането (Cummings JL et al., 2011). Чувствителността и специфичността на [¹²³I] FP-CIT SPECT за диагнозата на БП са сравними с тези на други DAT-SPECT методи (Park E. 2012). В сравнение с ¹²³I-b-CIT, ¹²³I-FP-CIT е с по-бърза кинетика, което позволява скениране след 3 до 6 часа след приложението, както и висок специфичен афинитет за свързване към допаминовите транспортери в предклинични изследвания при доброволци и пациенти с БП (Booij J et al., 1997; Booij J et al., 1997; Booij J et al. 1997; Booij J et al. 1998; Booij J et al. 1998). ¹²³I-FP-CIT също показва

по-добра селективност към транспортера на допамина отколкото към транспортера на серотонина в сравнение с ^{123}I -b-CIT (Gunther I et al. 1997). Въпреки че ^{123}I FP-CIT не е първият разработен агент, той е одобрен от Европейската агенция по лекарствата (EMA) като DaTSCAN™ през 2000 г. (Website EMApifD. 2000), като в ревизираните критерии предлагат DaTSCAN™ да се използва при пациенти с клинично несигурни паркинсонови синдроми. Модалността може да помогне за диференциране на ЕТ от състояния, свързани с пресинаптични допаминергични дисфункции като БП, МСА и ПСП. DaTSCAN е посочен и за разграничаване на ДТЛ от други деменции (Darcourt J et al., 2010). ^{123}I FP-CIT (DaTscan™) е одобрен и от Администрацията по храните и лекарствата (FDA) за клинична употреба при съмнения за паркинсонов синдром през 2011 г. (DaTscan Fpif. 2011). FDA допуска използването на метода в допълнение на другите диагностични методи при оценка на заболяванията, протичащи с тремор. Други одобрени съединения включват ^{123}I b-CIT (DOPASCAN™) в Европа и Япония, ^{18}F FP-CIT PET в Корея и $^{99\text{mTc}}$ TRODAT-1 SPECT в Тайван (Park E. 2012).

PET може да осигури по-висока разделителна способност и по-добър количествен капацитет отколкото SPECT, но има сравнително ограничена употреба в клиничната практика поради сложната си и скъпа инфраструктура и липса на търговска наличност на допаминергични лиганди.

Тази част от обзора ще се фокусира върху DAT-SPECT изображения (и в частност ^{123}I -IOFLUPANE SPECT (DATSCAN)), като се има предвид широката им потенциална употреба, и наличност на DAT лигандите.

2.2.2. ДИАГНОСТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА DAT IMAGING

DAT изображения позволяват *in vivo* оценка на пресинаптичната стриатална допаминергична функция посредством измерване на

свързването на DAT при пациенти с неврологични симптоми (Booij et al., 1998). Анализът на изображението обикновено е полуколичествен въз основа на разположението на региони от интерес (ROI) в стриатума и на фонев регион, лишен от специфично обвързване, позволяващо оценката на DAT свързване.

Наскоро проведено изследване установява, че стриатулното свързване на DAT силно корелира с броя на клетките от постмортално изследване на субстанция nigra, което подкрепя валидността на 123-I-Ioflupane SPECT като отличен маркер на нигростриатална допаминергична дегенерация (Kraemmer, 2014). Предходни SPECT проучвания показват намалена плътност в стриатума на допаминови транспортери (DAT) при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон (Asenbaum et al., 1998; Benamer et al., 2000a; Pirker et al., 2000; Spiegel et al., 2005). DAT невроизобразяващи изследвания (Utiumi MA et al., 2012; Cummings JL et al., 2014) и постмортално изследвания (Piggott MA et al., 1999; Cheng HC et al., 2010) съобщават също за наличието на градиент на допаминергичните дисфункция при БП, започващ от задния путамен и прогресиращ напред към каудатуса на противоположната на засегнатите крайници страна, с по-късно въвличане на путамен и кауда от ипсилатералната страна.

2.2.2.1. DAT IMAGING ЗА РАННА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

Наблюдава се висока сензитивност на DAT SPECT по отношение на БП диагнозата (Benamer et al., 2000a; Pirker et al., 2000). DAT изобразяването е в състояние да разграничи БП пациентите от нормални субекти дори и в ранния стадий на заболяването (Eshuis SA et al., 2009; Nikolaus S et al., 2007; Миланов И, 2004; Млъчков Н, 2014). Намаление на DAT свързването в стриаталните пресинаптични терминали е свързано със загубата на функционална невронна активност, която характеризира БП.

Има съобщения, че значителни промените в DAT могат да предшестват появата на моторните симптоми на заболяването (Marek KL et al., 1996). Съобщава се за понижено стриатално [123I] b-CIT свързване при роднини с аносмия на пациенти с БП, които сами по себе си не са с клинични данни за паркинсонизъм (Ponsen MM et al., 2004).

Като цяло DAT SPECT е изключително чувствителен тест за БП и дегенеративни паркинсонови синдроми. Въпреки това стриаталното намаляване на плътността на DAT не се наблюдава само в отговор на допаминова невронална загуба при установена БП (Lee CS et al., 2000), но също така възниква при премоторен стадий на БП и редки случаи на лекарствено-индуциран паркинсонизъм (Cilia R et al., 2014), когато плътността на допаминергичните нервни терминали е запазена.

В случаи, когато е налице функционална намалена регулация на DAT като компенсаторен механизъм на намалени нива на синаптичен допамин (Adams JR et al., 2005), DAT SPECT е възможно да подцени истинската плътност на терминала в останалата част от допаминергични неврони (Brooks DJ et al., 2011). За разлика от тях 18F-допа поглъщане корелира по-тясно с броя на ниграловите допаминергични неврони в хора (Snow BJ et al., 1993). При асимптомни индивиди с LRRK2 мутации е наблюдавано намаление на DAT плътността, но запазване на 18F-допа поглъщане, като се смята, че това се дължи на компенсаторните промени, които поддържат стабилни извънклетъчните допаминови нива (Adams JR et al., 2005).

Наблюдава се също наличието на подгрупа пациенти с клинично диагностицирана БП, чиито скенери обаче са без доказателства за допаминергичен дефицит (SWEDDs). Клиничната картина на тези пациенти е в съответствие с БП, но функционалните изобразявания не успяват да демонстрират дефицит на допамин, което предполага алтернативна диагноза (Utiumi MA et al., 2012; Bajaj NP et al., 2010; Parkinson Study Group. 2000; Миланов И., 2004). Въпреки че не е специфично за етиологията в клинично несигурни случаи DAT изобразяването би могло да

помогне за предоставяне на доказателства за пресинаптична нигростриатална патология. Многобройните проучвания обаче разкриват някои ограничения на теста и различна чувствителност и специфичност на DAT образна диагностика при пациенти с несигурен паркинсонизъм (Ba et al., 2015). Резултатите от тези проучвания показват, че аномалното DAT изобразяване подкрепя наличието на невродегенеративен пресинаптичен допаминергичен дефицит.

В повечето случаи се установява, че пациентите с клинична диагноза БП, но с нормални DAT SPECT изобразявания, са със състояния, различни от тези на дегенеративен паркинсонов синдром (Utiumi MA et al., 2012; Marshall VL et al., 2006; Marshall VL et al., 2009). Фалшиво позитивни резултати са били съобщавани при пациенти с лекарствено-индуциран паркинсонизъм (Cilia R et al., 2012). [123I]FP-CIT SPECT, не и 18F-Dopa PET, е показал значително намаление при пациенти с хронична употреба на литий и с клинично изявен двустранен паркинсонизъм. DAT изобразяването, както и клиничните симптоми са се подобрили след спиране на приема на литий. Тези наблюдения предполагат функционално намалена регулация на мембранната DAT плътност от литий въпреки нормалната плътност на допаминергичните терминални, обозначена с 18F-Dopa изобразяването (Ferrie LJ et al., 2008).

Наличието на SWEDD сред пациенти с клинична диагноза БП повдига въпроса относно чувствителността на DAT изобразяването (Seibyl J et al., 2005; Fahn S et al., 2004). Въпреки че е възможно да се касае за фалшиво отрицателни скенери, то повечето, ако не всички пациенти с отрицателни скенери не са имали въвличане на нигростриаталните пътища и следователно нямат БП. В допълнение, дългосрочно проследяване на пациентите със SWEDDs показва слаб отговор на леводопа в повечето случаи и липса на прогресия при последващи допаминергични изобразявания (Utiumi MA et al., 2012; Marek K et al., 2014; Ravina B et al., 2005).

Въпреки това продължителност и добър отговор на допаминергична терапия се съобщава при някои пациенти със SWEDDs (Marshall VL et al., 2006). Проучване при 23 пациенти със SWEDDs, които са преминали генетично изследване, показва мутация в гена DYT11 при един пациент с БП-подобен фенотип. Този пациент е имал траен отговор на леводопа (Cilia R et al., 2014). Електрофизиологичното проучване при него разкри, че предполагаемият тремор на покой е миоклонус/дистония активност. Това проучване показва, че моногенната дистония в зряла възраст може да е подлежаща причина за клиничния фенотип „приличащ на БП“ без клинична дистония и с нормално DAT изобразяване.

Въз основа на натрупаната до момента информация се приема, че нормално сканиране изключва пресинаптичен допаминергичен дефицит в повечето клинични случаи (Cummings JL et al., 2011). Въпреки това клиничната прогресия като показател на невродегенеративен тип паркинсонизъм е съобщавана в малка част от случаите (3%) с нормално DAT изобразяване при базисното изследване, което показва, че фалшиво негативни скенери може също да се наблюдават, като се подчертава необходимостта от клинично проследяване (Marshall VL et al., 2006). Сред всички дегенеративни паркинсонови синдроми е показано само, че кортикобазалният синдром може да има нормално DAT изобразяване в началото поради забавена невронална загуба на субстанция нигра (Ceravolo R et al., 2013; Kaasinen V et al., 2013). Фалшиви отрицателни сканирания най-вероятно се дължат на методологически проблеми в анализа и интерпретация на резултатите от изображения (Ba et al., 2015).

2.2.2.2. DAT IMAGING В ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА МЕЖДУ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

По настоящем DAT SPECT се използва основно за диференциране на БП от есенциален тремор и вторичен медикаментозен паркинсонизъм

(Asenbaum et al., 1998; Benamer TS et al., 2000). Множество изследвания съобщават, че DAT изобразяването при ЕТ пациенти в границата на нормите (Doepp F et al., 2008; Wang J et al., 2005; Breit S et al., 2006; Asenbaum S et al., 1998; Миланов И., 2004; Миланов И, Топалов Н, 2004). Азенбаум и колеги (Asenbaum S et al., 1998) при изследване върху БП, ЕТ и контролни лица съобщават за 91% чувствителност и 100% специфичност при поставяне на диагнозата БП посредством използвания от тях [123I] FP-CIT SPECT. Исаиас и колеги (Isaias IU et al., 2010) отчитат също намалено свързване на DAT само при БП пациентите, като наблюдават 7,3% годишен спад в контралатералния путамен, но не и в ЕТ или контролите. Най-голямото от тези проучвания е мултицентрово проучване за надеждността на визуалната оценка на DAT изобразяването с помощта на [123I] FP-CIT SPECT при 158 пациенти с клинично диагностициран паркинсонизъм, 27 ЕТ пациенти и 35 клинично здрави лица (Benamer TS et al., 2000). Обща чувствителност и специфичност от 96% е била достигната при БП и ЕТ групи. Тези наблюдения са в съответствие с предишни проучвания особено с оглед на много високата специфичност за разграничаване на ЕТ от БП (Benamer TS et al., 2000; Doepp F et al., 2008; Wang J et al., 2005 Wang J et al., 2005; Isaias IU et al., 2010]. Тези данни предполагат, че може да се има предвид абнормният DAT-SPECT като изключващ за диагнозата ЕТ.

През последните години се обръща особено внимание на предполагаемото по-голямо разпространение на БП сред пациенти с ЕТ (Benito-Leon J et al., 2009; Minen MT et al., 2008). В различни проучвания се съобщава за четири до пет пъти по-висок риск за развитие на БП (БП-ЕТ) при пациенти с ЕТ в сравнение със здрави лица (Tan EK et al., 2008; Benito-Leon J et al., 2009). Клинични проучвания също така съобщават за немоторни симптоми, които се свързват с БП при някои ЕТ пациенти (Chandran V et al., 2012). Някои проучвания (Roy M et al., 1983; Geraghty J et al., 1985) съобщават също така за повишен риск от БП при пациенти с фамилен есенциален тремор, т.е. автозомно-доминантно унаследявани

форми на ЕТ. Наличието на значима фамилна агрегация също е 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). Наблюдавано е също така, че ЕТ пациенти с фамилна БП показват черти на тремора различни от тези с изолиран тремор (Bonifati V et al., 1995). PET изследвания на тези пациенти показват също така промени в нигростриаталните пътища подобни на тези с БП (Brooks D. 1995; Piccini P et al., 1995). Също така в невропатологични изследвания при малка група от ЕТ пациентите допълнително са наблюдавани телца на Леви (Louis ED et al., 2007), които са невропатологичен маркер за болестта на Паркинсон и деменцията с телца на Леви (Okazaki et al., 1961). В допълнение невроизобразяващи изследвания верифицират допаминергични пресинаптични абнормности също в подгрупа от ЕТ индивиди с класическа картина на изолиран акционен или постурален тремор (Coria et al., 2012). Всички 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 голямата част от ЕТ пациентите, които нямат БП-подобни симптоми, нито невропатологични или невроизобразяващи БП данни, нямат да развият БП през своя живот. Добре известно е, че БП е много хетерогенна група с различни клинични фенотипове и молекулни пътища водещи до различна манифестация на заболяването. Следователно може да се предположи, че ЕТ-БП представлява специфична БП-подгрупа, която може да бъде клинично диференцирана от „нормална“ БП не само на базата на специфичните за ЕТ моторни черти.

2.2.2.3. DAT IMAGING В ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА МЕЖДУ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

Общоприето е до момента, че DAT изобразяването допринася малко в диференциалната диагноза между заболяванията протичащи с пресинаптичен допаминов дефицит (Cummings JL et al., 2011; Cilia R et al., 2005; Sawle GV et al., 1991; Marshall V et al., 2003; Kim YJ et al., 2002; Миланов И., Топалов Н., 2004). При все това проведени през последните години проучвания съобщават, макар и несистемно, за наличието на известни разлики между болестта на Паркинсон и заболяванията от групата на Паркинсон плюс синдромите и в частност с деменцията с телца на Леви.

При сравнителни проучвания между БП и ДТЛ редица невропатологичните и молекулярните изобразяващи изследвания предполагат, че моделите на невродегенерацията в допаминергичната (Piggott et al., 1999), серотонинергичната (Roselli et al., 2010) и холинергичната (Hepp et al., 2013) системи се различават между ДТЛ и БП. При сравнителни проучвания между БП и ДТЛ някои автори отбелязват наличието на по-изразена загуба на DAT свързване двустранно в путамена при БП в сравнение с ДТЛ, което се приема, че отразява по-незначителния предно-задан (кауда-путамен) градиент при ДТЛ в сравнение с БП (Joling et al., 2018; O'Brien et al., 2004; Walker et al., 2004; Piggott et al., 1999).

2.2.3. DAT IMAGING ЗА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

Предполага се, че DAT-SPECT би могла да играе роля в прогнозата на БП. Наличната до момента литература, която изследва връзката между допаминергичната стриатална дисфункция (изследвана посредством DAT-SPECT) от една страна и моторните и немоторни симптоми на заболяването от друга обаче е с доста противоречиви резултати. Причината за несъответствието между DAT изобразяванията и клиничната тежест на БП е многофакторна. Възможно е някои методически разлики, същите като сензитивността и специфичността на прилаганите скали за диагностика и

диференциране на стадиите на БП и използването доскоро на качествени, а не на количествените сканиращи анализи, да допринасят за непостоянството на получените резултати. В последващата част ще бъдат разгледани натрупаните до момента данни относно връзката на резултатите от DAT-SPECT и моторните/немоторните симптоми при БП с оглед преценка на възможната роля на DatScan, като маркер за прогресията на заболяването.

2.2.3.1. ВРЪЗКА НА DAT IMAGING С МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

2.2.3.1.1. ВЪЗРАСТ И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Асоциация между значимо намаление на натрупване на ¹²³I-ioflupane в контралатералния н. каудатус с напредване на възрастта на начало на оплакванията се съобщава от Пагано и колеги (Pagano G. et al., 2016) в тяхното проучване върху 422 БП пациенти. По отношение на ипсилатералните н. каудатус и путамен авторите също установяват по-намалено натрупване на ¹²³I-ioflupane с напредване на възрастта на начало на заболяването. Авторите предполагат, че по-значимото нарушение в натрупването на ¹²³I-ioflupane в контралатералния н. каудатус, както и в ипсилатералния н. каудатус и путамен с напредването на възрастта на начало на заболяването, се дължи на по-широко въвличане на стриаталните структури при по-възрастни пациенти. От друга страна Фуенте-Фернандес и колеги (Fuente-Fernandez R. et al., 2011) в лонгитодинално проучване установяват, че по-младите пациенти с БП показали по-ниско DAT свързване при поява на двигателни симптоми, но по-бавно прогресиране на заболяването в сравнение с по-възрастните пациенти. Авторите предлагат наличието на по-добри компенсаторни механизми при по-младите индивиди като възможно обяснение на по-

голямата латентност между влошаването на допаминовата функция и появата на двигателни симптоми при тях в сравнение с по-възрастните пациенти. Наличието на компенсаторни механизми за поддържане на двигателната функция при загубата на стриатална допаминергична инервация е показано при постмортални изследвания (Kordower JH et al., 2013). При проспективно 10-годишно проследяване на хода на заболяването също се отбелязва, че докато по време на поява на клинична моторна изява на заболяването вече е налице значимо по-голяма увреда на задния путамен, то при последващото проследяване е налице относително малък последващ спад (Stoessl AJ et al., 2014).

Значима корелация между продължителността на заболяването при БП и натрупване на 123I-FP-CIT в ипсилатералните и контралатералните стриатум, н. каудатус и путамен се съобщава от Бенамер и колеги (Benamer, 2000) в тяхното проучване върху 51 пациенти. Други автори също установяват подобни корелации (Benamer HTS et al., 2010; Kubler D. et al., 2017). [18F] b-CIT / PET изобразяване показва, че стриаталното DAT натрупване намалява с приблизително 13% годишно при осем изследвани БП пациенти в сравнение с 2,5% годишно при шест здрави контроли (Nurmi E, et al., 2000). Характеристиките на намаляването на стриаталното натрупване (путамен > каудатус) в няколко трансферзални проучвания са в съответствие с известната патология на БП, като тежестта на скенеграфските дефицити корелира с клинична тежест на заболяването (Seibyl JP, et al., 1995; Asenbaum S, et al., 1997).

2.2.3.1.2. ТЕЖЕСТ И ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ НА МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ

Някои проучвания установяват значима корелация между тежестта (UPDRS) и степента (Hoehn and Yahr stage) на заболяването и стриаталната плътност на DAT (Ichise et al., 1999; Winogrodzka et al., 2001; Ichise M et al. 1999; Winogrodzka A et al., 2001; Шотеков П., 2004). Бенамер

и колеги (Benamer HT et al., 2000) подобно на Ишикава и колеги (Ishikawa T et al. 1996) наблюдават корелация между натрупването в стриатума и UPDRS моторната подскала при БП пациенти с Н&Y I и II. В допълнение, Бенамер и колеги (Benamer HT et al., 2000) както и някои други автори (Seibyl JP et al. 1995; Kubler_2017) установяват също добра корелация между тежестта на БП и натрупването в стриатум, н. каудатус и палидум както инсилатерално така и контралатерално при пациенти с Н&Y III-V. Ravina и колеги (Ravina B, et al., 2012) при проспективно изследване на 539 пациенти с [123I] b-CIT SPECT за период от 22 месеца установяват, че пониско стриатално свързване при изходното изследване е свързано с повишена тежест на заболяване, включваща моторно свързана инвалидизация, падания и постурална нестабилност, когнитивни нарушения, психоза и депресивни симптоми.

Други проучвания с 123I-FP-CIT от своя страна не установяват корелация между тежестта на заболяването и натрупването на радиоизтопа. (Booij J et al. 1997; Tissingh G et al. 1998). При 44-месечното проспективно проучване се установява, че резултатите от натрупване на [18F] b-CIT корелира с UPDRS-III при базисното изследване, но при последващото проследяване е налице само слаба връзка на резултатите от натрупване с тежестта на нарушението, докато е налице силна връзка на UPDRS в началото с тежестта на нарушението при проследяване (Vogt T, et al., 2011).

При сравняване на едностранните моторни черти от една страна и контралатералното натрупване в стриатума от друга се предоставя важна информация за връзката между клиничната изява и SPECT резултатите. Бенамер и колеги (Benamer HT et al., 2000) установяват по-висок UPDRS на страната на началните симптоми при БП пациентите с Н&Y I-V, което съответства на наблюдаваното в клиничната практика неизменно едностранно начало на БП и персистиране на асиметричността на изявите дълго време след като заболяването е вече двустранно изявено. Данните от SPECT , както се очаква, показват по-значимо намаление на

натрупването на радиоизотопа в контралатералния стриатум на страната на клинично изявените начални симптоми (Pagano G. et al., 2016). При все това Бенамер и колеги (Benamer HT et al., 2000) установяват значимо припокриване между диапазона на стриатално натрупване между ипсилатералната и контралатералната страна, което се появява дори и при липса на припокриване на UPDRS. Авторите предполагат, че това би могло да се приеме за индикатор, че други фактори биха могли да допринасят за тежестта и латерализацията на клиничните симптоми, като например абнормности в таламичните и субталамичните кръгове. Вринд и колеги (Vriend C et al., 2013) както и други автори пък установяват силна корелация между DaT свързването на ипсилатералния путамен и моторните нарушения, но по-слаби или липсващи с контралатералния на по-засегнатата клинична страна путамен (Pirker W. 2003; Eshuis SA et al. 2006; Benamer HT et al. 2000). Авторите предполагат, че тези парадоксални резултати биха могли да се обяснят с ограничения диапазон на резултатите от най-засегнатия путамен и моторната оценка на контралатералната част на тялото, което води до отслабване на корелацията (Pirker W. 2003; Benamer HT et al. 2000). В някои проучвания друг източник на вариабилност може да произтича от факта, че при някои пациенти оценката на UPDRS-III е на фона на допаминергична терапия, което може да е довело до недооценяване на техните моторни нарушения. Допаминергичните медикаменти сами по себе си обаче не оказват влияние върху натрупването на [123I]FP-CIT (Booij J, Kemp P. 2008).

2.2.3.1.3. ПОДТИПОВЕ И ИНДИВИДУАЛНА ИЗЯВА НА ОТДЕЛНИТЕ МОТОРНИ СИМПТОМИ

Редица автори също така изследват връзката между 123I-FP-CIT и различните паркинсонови симптоми при БП. При това се установява от една страна добра корелация между натрупването на 123I-FP-CIT и

брадикинезията (Seibyl JP et al. 1995; Brucke Tet al. 1997; Spiegel J et al., 2007) и лоша корелация между тремора и натрупването на 123I-FP-CIT от друга страна (Brucke Tet al. 1997; Benamer HT et al., 2000; Spiegel J et al., 2007; Seibyl et al., 1995; Rinne et al., 1999; Benamer et al., 2003; Pirker, 2003). В наскоро проведено FP-CIT SPECT изследване обаче се установява много по-широко разпространение и двустранна загуба на допаминергични нервни терминали в стриатум при пациенти с тремор в сравнение с група БП пациенти с подобна тежест на брадикинезията и ригидността, но без тремор (Isaias I et al. 2007). Клинични наблюдения върху пациентите с БП подкрепят схващането, че произходът на тремора при тези пациенти може да е различен от брадикинезията. Впечатление прави по-бавната прогресия на треморната форма на БП (Quinn N. 1995), както и по-добрият отговор на брадикинезията и ригидността на допаминергична терапия в сравнение с тремора, както и подобрене само на тремора, но не и на останалите симптоми след таламотомия. Следователно би могло да се предполага връзка между тремора и таламичен кръг, който не се оценява от 123I-FP-CIT SPECT техниките. Други автори също предполагат, че треморът не е директно свързан със загубата на допаминергични неврони (Brucke Tet al. 1997). Локализации в различни места на мозъка и множество невротрансмитери се предполага, че допринасят за тремора. Предполага се, че холинергичната и серотонинергичната система могат да допринасят в допълнение на допаминергичната система при някои пациенти (Rossi C. et al., 2010). Допаминергичната роля е добре известна, както показват някои патологични (Jellinger KA. 1999; Paulus W, Jellinger K. 1991) и изобразяващи изследвания (Isaias I et al. 2007; Fishman PS. 2008; Ceravolo R et al. 2008). С помощта на две FP-CIT SPECT (Ceravolo R et al. 2008) и Fluoro-DOPA PET (Vingerhoets FJ et al., 1997) изследвания се демонстрира пресинаптично допаминергично нарушение при пациенти с изолиран тремор в покой. Въпреки това са налице доказателства за по-слаба ефективност на допаминергичната терапия върху тремора отколкото върху другите кардинални симптоми, което насочва към наличието на

възможни други недопаминаергични механизми. Редица проучвания демонстрират увеличен метаболизъм в таламус, субталамус, понс и премоторната кортикална мрежа при пациенти с тремор, което предполага увеличена функционална активност на таламомоторните проекции (Antonini A et al., 1998). Наскоро проведени изследвания също установяват корелация между тремора в покой и серотонинергичните нарушения или нарушения в таламуса посредством СПЕСТ и beta-CIT (Caretti V et al. 2008) или мезенцефалните рафе ядра установени посредством PET и маркер за серотонин 1A-рецептор (Doder M et al., 2003). По отношение на ригидността резултатите са също много противоречиви. Докато някои автори не откриват значима корелация между натрупването на радиоизотопа в базалните ганглии и ригидността (Benamer_2000), то други откриват значима корелация между натрупването на FP-CIT в контралатералния путамен и н. каудатус и тежестта на ригидността (Spiegel J et al., 2007; Rossi C. et al., 2010)

При БП ролята на нигростриаталната дегерация е добре известна, но вероятно различни модели на различни допаминаергични нива в палидум и стриатум са в основата на двата основни моторни подтипа на БП - тремор-доминантен тип (TDT) и акинетично-ригиден тип (ART) (Rajput AN et al., 2008). Така при пациенти с TDT е описана много по тежка дегенерация на средната част на субстанция нигра парс компакта, както и лезия на ретрорубрална A8 област. От друга страна ART групата показва значимо нарушение във вентролатералната част на субстанция нигра парс компакта (Jellinger KA. 1999). При БП подразделянето на пациентите на тремор-доминантен тип (TDT), акинетично-ригиден тип (ART) и смесен тип (MT) се базира на преобладаващите моторни симптоми. Наред с преобладаващите клинични симптоми се наблюдават и други клинични различия между различните БП подтипове. TDT пациенти показват по-бавна прогресия на заболяването, по-слабо нарушение в когнитивните функции и по-редки психиатрични симптоми като зрителни халюцинации и депресивни симптоми в сравнение с не-тремор доминантни пациенти

(Lewis et al., 2005; Lewis SJG et al., 2005; Oh JY et al., 2009). От друга страна пациентите от не-тремор доминантен подтип показват когнитивни нарушения (изразени предимно в областта на ексекутивните функции), значителна депресивна оценка >9 при Beck depression inventory както и много по-бърза прогресия (Lewis et al., 2005).

При изследваните TDT пациенти с ¹²³I-FP-CIT SPECT Шпигел и колеги (Spiegel J et al., 2007) установяват значително по-голямо натрупване на FP-CIT във всички четири стриатални области в сравнение с ART и MT пациенти със същия стадий на заболяването. Други автори обаче установяват значима корелация само между натрупването на радиоизотопа в контралатералния путамен, но не и в н. каудатус и ипсилатералния путамен при ART пациентите в сравнение с TDT пациентите, като натрупването е по-малко при пациентите с АРТ (Rossi C. et al., 2010). Каасинен и колеги (Kaasinen V et al., 2014) в своето ретроспективно проучване върху 231 пациенти (157 пациенти с тремор) установяват значително намаление на трупването на FP-CIT само в левия н. каудатус при не-треморната група БП пациенти в сравнение с БП пациентите с тремор. Авторите обръщат внимание, че н. каудатус се предполага, че няма пряко отражение върху моторните симптоми, но по-скоро би могло да се свърже с разликите в немоторните прояви при двата подтипа БП пациенти. БП пациентите с не-треморен фенотип изглежда да са с по-висок риск за развитие на когнитивни нарушения и деменция (Williams-Gray CH et al., 2007; Burn DJ et al., 2006; Alves G et al., 2006), както и депресивна симптоматика (Burn DJ et al. 2012) в сравнение с тремор доминантните пациенти. В действителност, нарушенията в когнитивните функции се съобщава, че корелират със загубата на каудална допаминергична функция при БП (Kaasinen V, Rinne JO. 2002), като се съобщава също за подобни корелации между депресивните оценки и наличието на DAT в н. каудатус при БП (Di Giuda D et al. 2012). В голямо ретроспективно проучване върху 122 БП пациенти (23 с тремор) Егерс и колеги от своя страна не установяват значима разлика между различните

подтипове на БП, когато се изключат ефектите на възрастта, продължителността на заболяването, тежестта на заболяването и медикаментите (Eggers C et al., 2011).

При сравняване на натрупването на FP-CIT путамен в сравнение с н. каудатус се установява значимо по-ниско натрупване на радиоизотопа в путамена в сравнение с н. каудатус в съответствие с предходни изследвания (Asenbaum et al., 1998; Benamer et al., 2000). Подобно съотношение в натрупването на радиоизотопа между путамен и н. каудатус се наблюдава и при трите различни подтипа на БП без значима разлика между тях. (Spiegel J et al., 2007; Rossi C. et al., 2010). Някои автори също така съобщават за известна разлика във възрастта на начало на оплакванията, както и за преобладаване на позитивна фамилна анамнеза при пациентите с TDT в сравнение с MT или ART пациентите с късно начало на заболяването (Korchounov et al., 2004; Spiegel J et al., 2007). Причината за значимата разлика между стриаталното натрупване на FP-CIT между различните подтипове на БП не е напълно установена. Някои автори предполагат, че тъй като появата на тремора се забелязва по-рано, отколкото сковаността движенията (която често са обяснявани с възрастта или наличието на артрит), то TDT пациентите се диагностицират в по-ранен стадий в сравнение с ART или MT пациентите. Поради тази причина намалението на натрупването на FP-CIT в стриатума е по-слабо изразено при TDT пациенти в сравнение с пациентите с ART или MT подтиповете. Други автори обаче изтъкват редица аргументи против тази хипотеза (Spiegel J et al., 2007; Rossi C. et al., 2010; Kaasinen V et al., 2014). Роси и колеги (Rossi C. et al., 2010) предполагат участието на различни нигростриаталните кръгове при двата подтипа. Този факт може да обясни различната прогресия на заболяването с много по-доброкачествен ход при TDT, при която група се установяват повече персеверации на нигростриаталните пътища. Патоанатомични изследвания от своя страна показва тежка клетъчна загуба във вентролатералната част на субстанция нигра парс компакта, която изпраща проекции към дорзалния путамен и

медиалната част, която изпраща проекции към н. каудатус и предния путамен при ART в сравнение с TDT. Отбелязва се също така негативна корелация между клетъчния брой в субстанция нигра парс компакта, тежестта на акинезията и ригидността и допаминергичната загуба в задния путамен (Jellinger KA. 1999). Каасинен и колеги (Kaasinen V et al., 2014) обръщат внимание върху теорията, че треморът при БП се медира предимно от церебело-таламо-кортикалните пътища (Helmich RC et al., 2011; Mure H et al. 2011), въпреки че кръговете на базалните ганглии са също въввлечени (Mure H et al. 2011; Hallett M. 2014). Предполага се, че е необходима комбинирана увреда на нигростриаталните и церебело-таламо-кортикалните пътища за появата на БП тремор, като нигрална загуба сама по себе си не е достатъчна за появата на тремор в покой (Fishman PS. 2008).

2.2.3.2. ВРЪЗКА НА ПРОМЕНИТЕ В 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) С НЕМОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

През последните години немоторните симптоми при БП привличат особено внимание с оглед значимото им влияние върху качеството на живот при пациентите с БП. Някои от тези немоторни прояви могат да предшестват типичните моторни симптоми при БП (Chaudhuri KR et al., 2006). Невропсихологичните изследвания в областта отбелязват водещите нарушения в екзекутивните функции при недементни пациенти с БП (Lees AJ, Smith E. 1983; Pillon B et al., 1996). Интерес представлява фактът, че една четвърт до една трета от пациентите с БП имат измеримо леко когнитивно нарушение в момента на диагностициране на заболяването (Foltynie T et al., 2004; Muslimovic D et al., 2005). Проведените до момента изследвания не дават еднозначен отговор на въпроса за степента на

допаминергична загуба в стриатума във връзка с глобалното когнитивно влошаване и другите немоторни прояви при БП.

2.2.3.2.1. КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

Традиционно базалните ганглии се свързват с двигателни процеси, макар и доказателствата за тяхната роля в паралелни когнитивни функции да се увеличават (Middleton and Strick, 2000). Мета-анализ на 126 PET и fMRI изследвания е доказал, че различните области на стриатума имат различни модели на функционална свързаност с мозъчната кора (Postuma and Dagher, 2006). Функционалната свързаност измерва статистическата тенденция на различни мозъчни региони да бъдат активни едновременно. Резултатите от мета анализ съответстват на концепцията за отделени кортикостриални връзки, както е описано в паралелен кръгови модели (Alexander et al., 1986). Докато путаменът показва висока степен на коактивация с първични кортикални моторни полета, то каудатуса е бил коактивен с познавателни области от по-високо ниво, като например дорзолатералната префронтална кора, rostral anterior cingulum и долен фронтален гирус.

Въпреки че стриатумът като цяло е засегнат при БП, все още могат да се направят някои изводи за конкретната роля на каудатното ядро. Например, основният изход на дорзомедиална проекция на нигростриалния тракт е към главата на каудатното ядро (Bernheimer et al., 1973).

Привлича интерес съобщаваната корелация между загубата на допаминергични неврони, които се проектират към каудатното ядро, и степента на деменция при БП пациенти (Rinne et al., 1989). Освен това съществуват корелации между намалението на допаминергичните аферентации към каудатното ядро и невропсихологично изследване (Bruck

et al., 2001; Marie et al., 1999), въпреки че тези резултати не са универсално потвърдени (Broussolle et al., 1999; Rinne et al., 2000).

В едно функционално невроизобразяващо проучване нарушена активност на дясното каудатно ядро се наблюдава при пациенти с лека БП (в сравнение със здрави контроли) по време на трудности в изпълнението на Tower of London теста, докато активност на фронталния лоб е била интактна в тази група пациенти (Dagher et al., 2001). За разлика от пациентите с лека БП, пациентите с увреждане на фронталния лоб не показват удължени първоначални времена за мислене на задачата на Tower of London, но те също изискват повече ходове, за да стигнат до подходящото решение (Owen et al., 1990). Изглежда, че тези фини разлики между изпълнение на пациенти с ограничени лезии на фронталния лоб и на пациенти с лека БП може да осигурят някои важни данни за ролята на каудатното ядро в когницията.

На базата на това и някои други подобни проучвания Гран и колеги (Grahn et al., 2008) предполагат, че фронталният лоб допринася за комплексните езекутивни задачи посредством генерирането и/или мониторирането на подходящи стратегии и оценка на резултатите, докато леко по-различното поведение на БП пациентите предполага, че каудатното ядро може да допринася за изпълнението чрез стимулиране на правилни схеми за действие и подбор на подходящи подцели въз основа на оценка на резултатите от действията, като и двата процеса са фундаментални за успешното целенасочено действие. Кумулативните доказателства от използваните различните методологии демонстрират, че каудатното ядро играе роля в действие-резултат непредвидени обстоятелства, които поддържат адаптивно поведение, насочено към целта.

Това е в контраст с путамен, който изглежда, че участва в по-прости, по-малко гъвкави видове поведение като обучение за навици и стимул-отговор асоциации. Тези по-прости механизми са все още важни за нормалното поведение на различните видове, отчасти защото

освобождават вниманието и ресурсите на паметта, необходими за по-сложни познавателни функции. Тази модулна концепция за частите на стриатума е в съответствие с йерархични модели на кортико-стриатална функция (Redgrave et al., 1999), чрез които адаптивното поведение към значителни цели може да бъде идентифицирано (мотивация - вентрален стриатум), планирано (когниция - каудатус) и реализирано (сензомоторна координация - путамен) ефективно (Grahn et al., 2008).

2.2.3.2.1.1. ГЛОБАЛНА КОГНИТИВНА ОЦЕНКА

Проведените до момента изследвания не дават еднозначен отговор на въпроса за степента на допаминергична загуба в стриатума във връзка с глобалното когнитивно влошаване при БП. Няколко проучвания, които изследват БП пациенти в начален стадий на заболяването чрез [123I]FP-CIT SPECT, предполагат че нарушенията на когнитивните функции вървят успоредно на стриаталната дегенерация (Pellecchia et al. 2015; Polito et al. 2012). Чу и колеги, обаче не установяват значима корелация между когнитивните функции и допаминергичното изобразяване при когнитивно интактни БП пациенти в сравнение с БП-ЛКН, което авторите отдават на много малкото вариации с оглед на когнитивните функции и продължителността на заболяването при тази група (макар че разделянето на групите и последващото сравнение е на базата само на MoCA) (Chou et al. 2014). Кюблер и колеги (Kübler D. et al., 2017) при своето проучване върху по-хетерогенна група БП пациенти (вкл. когнитивно интактни и БП-ЛКН) установяват корелация между по-доброто изпълнение на пациентите в оф-фаза на MoCA теста и по-доброто стриатално наличие на DAT като цяло, както и с асоциативните стриатални субрегиони. Връзката между MoCA теста и стриаталната дегенерация е даже по-изразена след корекция за продължителността на заболяването, моторната и депресивна оценка.

Според авторите тези резултати подчертава важността на функционалното подразделяне на стриатума с различни поведенчески корелати и податливост на допаминергична терапия.

При директно сравняване на резултатите на когнитивно интактни БП пациенти с БП-ЛКН пациенти посредством [123I]FP-CIT SPECT Екман и колеги (Ekman U et al. 2012) установяват по-ниска наличност на DAT в десен н. каудатус при БП-ЛКН в сравнение с БП пациентите без ЛКН. Чу и колеги също така установяват, че интегритетът на допаминергичните неврони в н. каудатус, изследван чрез PET, е редуциран при БП-ЛКН в сравнение с този при когнитивно интактните БП пациенти (Chou et al. 2014).

Пелекиа и колеги (Pellecchia MT et al., 2015) обаче не установяват значима разлика между стриаталната DAT наличност при БП пациентите с и без ЛКН. При все това авторите установяват обаче корелация между намаленото натрупване на радиоизотопа в каудатус и нарушения в изпълнението на някои задачи за фронтални/екзекутивни функции само при БП-ЛКН пациентите. Пелекиа и колеги (Pellecchia MT et al., 2015) предполагат, че наблюдаваните относително малък брой корелации между когнитивните дефицити и наличието на DAT в стриатума при БП с и без ЛКН би могло да се дължи на наличието на допълнителна екстра-нигрална патология при появата на ЛКН. Възможно е мезокортикалната и кортикалната допаминергична система, които не могат да се оценят чрез FP-CIT SPECT, както и други системи като холинергичната и норадринергичната да допринасят за влошаване на екзекутивните, зрително-пространствените и паметовите функции при БП пациентите в ранен стадий на заболяването (Kehagia AA et al., 2010; Narayanan NS et al., 2013; Christopher L et al., 2014). В допълнение, леви патологията и амилоидното натрупване биха могли също отчасти да допринасят за когнитивните дефицити при БП. Към възможно влияние на амилоидните натрупвания насочват и резултатите от наскоро проведени изследвания,

които предполагат че амилоидното натрупване се асоциира с когнитивните нарушения при БП-ЛКН пациенти (Petrou M et al. 2012; Gomperts SN et al. 2013).

2.2.3.2.1. 2. НАРУШЕНИЯТА В ОТДЕЛНИТЕ КОГНИТИВНИ ОБЛАСТИ

Редица автори през последните години изследват връзката между допаминергичен дефицит и нарушенията в екзекутивните функции при БП. Сипел и колеги (Siepel et al. 2014) установяват положителна корелация между стриаталната DAT наличност и екзекутивните функции при голяма кохорта нелекувани пациенти с ранна БП (Siepel et al. 2014). В три 18F-DOPA PET проучвания (Brück et al. 2006; Brück A et al., 2001; Rinne et al. 2000) се съобщава за положителна корелация между натрупването на радиоизотопа в десния н. каудатус и оценката на Stroop теста. Тези резултати са в съответствие с резултатите от други проучвания, които съобщават за подобрене на резултатите от Stroop тест при приложение на допаминергична терапия (Fera et al. 2007; Costa et al. 2013). От друга страна други автори използвайки [123I]FP CIT SPECT не установяват корелация между изпълнението на Stroop тест и стриаталната DAT наличност (Kubler D. et al., 2017; Pellecchia MT et al., 2015).

През последните години редица автори изучават връзката между допаминергичните дефицити и редица други тестове за изследване на различни аспекти на екзекутивни тестове. Ректорова и колеги (Rektorova I et al., 2008) установяват значима корелация между натрупването на 123I-FP-CIT в н. каудатус и изпълнението на Tower of London (TOL), която е задача за пространствено плануване (част от екзекутивните функции). Специфичната роля на н. каудатус в TOL задачата се подкрепя от функционални невроизобразяващи изследвания (fMRI, H2 15O PET, 18F-fluorodopa PET) както при здрави лица, така и при БП пациенти без деменция (Cheesman AL et al., 2005; Beauchamp MH et al., 2003; Baker SC et

al. 1996; Dagher A et al. 1999; Van den Heuvel OA et al. 2003; Morris RG et al., 1993). В допълнение редица автори съобщават за позитивен ефект на допаминергичната терапия на изпълнението на TOL (Cools R. 2006; Lange KW et al., 1992; Nieoullon A. 2002).

Пелекиа и колеги (Pellecchia MT et al., 2015) използвайки [123-I] FP-CIT SPECT установяват значима корелация между редукция на натрупване на радиоизотопа в контралатералния н. каудатус и ипсилатералния путамен от една страна и нарушенията в изпълнението на Frontal Assessment Battery от друга при БП-ЛКН пациенти. Други автори обаче не наблюдават подобна връзката между н. каудатус допаминергичната функция и изпълнението на Frontal Assessment Battery при изследване чрез [18F] F-Dopa на по-напреднали БП пациенти на медикаментозно лечение (JOKINEN P et al. 2009).

Интересни са данните, съобщавани от Пелекиа и колеги (Pellecchia MT et al., 2015) за корелация между наличния DAT в н. каудатус и изпълнението на TMT B-A, тъй като този тест обичайно се използва при БП като индекс за когнитивна флексибилност независим от моторната скорост. Наскоро проведено проучване съобщава за влошаване на TMT B-A при редукция на допаминергичната терапия след дълбока мозъчна стимулация (YAMANAKA T et al. 2012).

Наличието на възможна връзка между путаминалната дисфункция и езекутивните нарушения се съобщава в редица PET и SPECT проучвания при БП (Müller U et al., 2000; Cropley VL et al., 2008; Holtoff VA et al., 1994; Van Beilen M et al. 2008; Lozza C et al., 2004). Ван Бейлен и колеги (Van Beilen M et al. 2008) предполагат, че връзката, установена между езекутивните функции и путаминалното F-Dopa натрупване при недементни БП пациенти, би могла също да е свързана с моторния компонент на изпълнение на задачите.

По отношение на тестовете за вербална флуентност (тестове за езикови и езекутивни функции) редица автори не установяват връзка между тяхното изпълнение и наличния DAT в н. каудатус (Pellecchia MT et

al., 2015; Rinne JO et al. 2000; Paschali A et al., 2010). Тези данни биха могли да бъдат обяснени, чрез преобладаващото въвличане на мезокортикалната допаминергична система в модуляцията на вербалната флуентност, както се предполага от установената позитивна корелация между теста за вербална флуентност и натрупването на [18F] F-Dopa във фронталната кора (RINNE JO et al. 2000).

По отношение на паметовите задачи, които включват Rey's auditory verbal learning test и отдалечено припомняне на ROCF, Пелекиа и колеги (Pellecchia MT et al., 2015) не установяват значими корелации със стриаталната DAT наличност. Рине и колеги (Rinne JO et al. 2000) също не установяват корелации между паметовите задачи и [18F] F-Dopa натрупването в стриатума. Проведени наскоро fMRI и [123I]FP-CIT-SPECT проучвания предполагат също, че паметта не се асоциира с пресинаптичното натрупване на допамин в стриатума при нелекувани пациенти с БП (Lebedev AV et al., 2014). От друга страна други автори установяват връзка между натрупването в н. каудатус на [18F] F-Dopa и вербална и зрително-пространствена памет (Jokinen P et al. 2009).

По отношение на зрително-пространствените задачи Пелекиа и колеги (Pellecchia MT et al., 2015) установяват значима позитивна корелация между копирането на Rey-Osterrieth complex figure теста (ROCF) и наличието на DAT в контралатералния н. каудатус и ипсилатералния путамен. Тази връзка е трудно да бъде обяснена, както обръщат внимание самите автори, тъй като изглежда, че нигростриаталната допаминергична система не е въвличена в модулирането на зрително-пространствените функции (Lebedev AV et al., 2014). Трябва да се отбележи, че копирането на ROCF е комплексна задача, чието изпълнение е свързано както със зрително-пространствени, така също и с фронтални функции като планиране. В допълнение, копирането на ROCF също изисква графомоторен отговор, което може отчасти да обясни връзката с наличния DAT в путамена.

Шварц и колеги (Schwartz M. et al., 2004) установяват линейна връзка между обема на стриатално свързване и качеството на зрително-моторния контрол. От неврофизиологична гледна точка тези резултати предполагат, че базалните ганглии определено са въввлечени в процесите, които свързват зрително-пространствената информация с моторното плануване. Кръгът, включващ париетална кора-базални ганглии-премоторна кора, който вероятно е свързан с осъществяването на функцията, вече е добре описан (Middleton FA, Strick PL. , 2000), но неговата висока сензитивност от допанинергината модуляция предстои да бъде подробно изследвана.

2.2.3.2.2..ПОВЕДЕНЧЕСКИ НАРУШЕНИЯ

2.2.3.2.2.1. ДЕПРЕСИЯ

Депресията се появява при около 40% от пациентите с БП (Cummings JL, Masterman DL. 1999). Депресивните симптоми предшестват появата на моторните симптоми при 12% до 37% от пациентите с БП (Taylor AE et al., 1986), като ходът на протичане на депресивната симптоматика не е паралелен на прогресията на моторните симптоми при БП, което предполага, че се касае два независими процеса. Етиологичните причини за депресията са не напълно уточнени, като се предполага, че са свързани с допаминергични, серотонинергични и норадренергични дефицити (Burn DJ. 2002; Brooks DJ et al., 2006). В подкрепа на въвличането на допамнергичната система са данните от редица проучвания, които съобщават за позитивен ефект на допаминергичната терапия върху депресивните симптоми при БП (Corrigan MH et al., 2000; Rektorova I et al. 2003; Lemke MR et al., 2005; Barone P et al. 2006; Pahwa R et al., 2007; Kulisevsky J et al., 2007).

Редица автори установяват негативна корелация между допаминергичните проекции към стриатума и депресивните симптоми (Hesse S et al. 2009; Rektorova I et al. 2008; Remy P et al. 2005; Weintraub D et al. 2005), макар че това не е системно наблюдавано (Broussolle E et al. 1999; Felicio AC et al. 2010). Тези резултати съответстват на концепцията, че БП-свързаната депресия е хиподопаминергично състояние на стриатума (Remy P et al. 2005), въпреки че норадренергичните (Remy P et al. 2005; Frisina PG et al., 2009) и серотонинергичните системи (Politis M et al. 2012) са също въввлечени.

Редица автори през последните години изследват връзката между депресията при БП от една страна и DAT-SPECT от друга страна, като резултатите са противоречиви. Някои автори установяват връзка между тежестта на депресивните симптоми и нарушената допаминергична аферентация към левия стриатум/путамен (Rektorova I et al., 2008; Weintraub D et al. 2005), други и/или към десния/левия нуклеус каудатус (Koerts J et al., 2007; Vriend C et al., 2013; Felicio, 2010; Di Giuda D et al., 2012), а трети не установяват изобщо никакви корелации (Broussolle E et al., 1999). Ректорова и колеги (Rektorova I et al., 2008) установяват значима корелация между наличието на DAT в левия стриатум и путамен и Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MARDS). Тези резултати са в съответствие със схващането, че депресивните симптоми при БП се медиират от нарушения в фронто-стриаталните кръгове (Mayberg HS. 1994). Вайнтрауб и колеги (Weintraub D et al. 2005) съобщават за значима корелация между увеличената тежест на депресията и намаленото натрупване на ^{99m}Tc -TRODAT-1 в левия преден путамен, което съответства на резултатите на Ректорова и колеги (Rektorova I et al., 2008).

В противовес на предходните изследвания Фелисио и колеги (Felicio AC et al., 2010) установяват повишено натрупване на DaT при БП пациенти с депресия както в десен путамен, така и в ляв н. каудатус в сравнение с БП пациентите без депресия.

Вринд и колеги (Vriend C et al., 2013) от своя страна установяват значима негативна корелация между депресивните симптоми и натрупването на радиоизотопа в десния н. каудатус, но не и в путамена. Тази асоциация е наблюдавана и след контролиране на възрастта и тежестта на моторните симптоми. Авторите предполагат, че преобладаването на левостранна или десностранна моторна симптоматика не оказва влияние на асоциацията между депресивните симптоми и [123I]FP-CIT свързването.

Друго проучване през последните години от друга страна установява негативна корелация между Hamilton depression rating scale и тежестта на депресивните симптоми при БП и наличието на DaT в ляв каудатус (Di Giuda D et al., 2012). Смесени резултати относно латерализацията на депресивните симптоми са съобщавани и при не-БП групи, като някои проучвания съобщават за дясна латерализация на дисфункциите (Grimm S et al. 2008), докато други съобщават за лява локализация на дисфункциите (Gabbay V et al. 2007). Тези данни насочват към необходимостта от допълнителни изследвания за по-прецизна преценка на възможната връзка между латерализацията на клиничните симптоми и натрупването на радиоизотопа в стриатума. Допаминът има модулираща роля в кортико-стриато-таламо-кортикалния кръг. Данните от проучванията, които посочват намалено натрупване на радиоизотопа в нуклеус каудатус, подсказват за въвличане в процеса и на асоциативния и лимбичния кортико-стриато-таламо-кортикален кръг в патофизиологията на депресията при БП. Редица невроизобразяващи изследвания също съобщават за дисфункция на тези кръгове при не-БП-свързана депресия (Koolschijn PC et al. 2009; Price JL, Drevets WC. 2012; Pizzagalli DA et al. 2009). Мейбърг и колеги (Mayberg HS et al. 1990) демонстрират намален регионален глюкозен метаболизъм в н. каудатус и долния фронтален кортекс при БП пациенти с депресия в сравнение с БП пациенти без депресия. Двете области са въвличени в лимбичния кортико-стриато-таламо-кортикален кръг. В допълнение на хипотезата за дисфункция на

този кръг при БП-свързана депресия са данните за корелация между тежестта на депресивните симптоми при БП и редуциране на обема на орбитофронталната кора (Feldmann A et al. 2008) и загуба на бяло вещество в десния долен орбитофронтален регион. (Kostic VS et al. 2010) Вентралната тегментална област (VTA) инервира вентралния стриатум, който включва голяма част от н. каудатус (Groenewegen HJ, Trimble M. 2007). Путаменът от своя страна е инервиран от допаминергични проекции от субстанция нигра, които в сравнение с проекциите от VTA са като цяло много по-засегнати от БП процеса (Kish SJ et al., 1988). Като се има предвид негативната корелация между депресивните симптоми и натрупването на DaT binding в н. каудатус, би могла да се предполага специфична асоциация между депресията при БП и дегенерацията на допаминергичните неврони в VTA. Проучвания върху животински модели показват връзка между намалената и липсваща активност на допаминергичните неврони във VTA и депресията (Pioli EY et al. 2008; Friedman A et al. 2008). В допълнение успешната терапия с антидепресанти води до нормализиране на невроналната активност във VTA (Friedman A et al. 2008; West CH, Weiss JM.; 2011).

В противовес на предходните проучвания Брусол и колеги (Broussolle E et al., 1999) не установяват изобщо връзка между афективните симптоми (оценени чрез Beck Depression Inventory) и натрупването в стриатума на 18F-fluorodopa при БП пациенти без диагноза депресия.

2.2.3.2.2.2. ЗРИТЕЛНИ ХАЛЮЦИНАЦИИ

Зрителните халюцинации (ЗХ) са чест симптом при БП, като се появяват при 25% от пациентите (Fénelon G et al., 2000). Появата на зрителни халюцинации оказва значимо негативно влияние върху качеството на живот както на пациентите, така и на болногледачите и освен това се асоциира с лоша прогноза, увеличен риск от деменция и

настаняване в институции за обгрижване (De Maindreville AD et al., 2005). Патологията на зрителните халюцинации с приема за мултифакторна, като от една страна може да се дължи на допаминергичната терапия, а от друга на самото заболяване, като се има предвид факта, че за поява на зрителни халюцинации при БП се съобщава още преди ерата на леводопа (Fénelon G et al., 2000). Приема се, че свързаните със заболяването зрителни халюцинации вероятно имат връзка с увеличеното натрупване на телца на Леви в темпоралния лоб (Harding AJ et al., 2002). В патофизиологията на зрителните халюцинации се обсъжда комбинацията от нарушенията в зрителната преработка и вниманието. Невроизобразяващи изследвания демонстрират въвличане на първична и асоциативна зрителна кора (Oishi N et al., 2005) както и на темпоралните региони (Okada K et al., 1999) в патогенезата на зрителните халюцинации. В противовес на по-горе посочените изследвания някои fMRI изследвания демонстрират дисфункция на фронталните области (Stebbins GT et al., 2004; Nagano-Saito A et al., 2004). Зрителната перцепция зависи не само от задните кортикални области, но също така и от невронална преработка във фронталните области. При проведеното от Рамирес-Руис и колеги fMRI изследване с разпознаване на комплексни зрителни стимули (лицево разпознаване) се наблюдава сходна активност в задните церебрални региони между БП пациентите с и без ЗХ, докато пациентите със ЗХ демонстрират много по-слаба активност в няколко фронтални региона в сравнение с пациентите без ЗХ (Rees G. 2007). Наскоро проведени невропсихологични изследвания също потвърждават ролята на фронталната кора в патогенезата на зрителните халюцинации (Ramirez-Ruiz B et al., 2006; Imamura K et al., 2008; Santangelo G et al., 2007). В допълнение редица проучвания съобщават за възможно въвличане на базалните ганглии в развитието на зрителни халюцинации при БП пациентите (Rees G. 2007; Ravina B et al., 2012; Shine JM et al., 2011). Горните фронтални региони получават информация от стриатума и формират реципрочни връзки с париеталния лоб и префронталната кора и

може допълнително да посредничат за зрителното внимание. Поради наличната функционална връзка между базалните ганглии и фронталната кора би могло да се предполага, че взаимодействията между базалните ганглии и фронто-стриаталните пътища играят роля в патогенезата на зрителните халюцинации.

Киферле и колеги (Kiferle L. et al., 2014) изследват по време на поставяне на БП диагнозата връзката между последващата поява на зрителните халюцинации с по-тежко засягане на стриатума при 123I-FP-CIT SPECT в началото. Авторите установяват по-голяма редукция в базисното натрупване на 123I-FP-CIT в н. каудатус при пациенти, които впоследствие развиват зрителни халюцинации в хода на заболяването. Редица други проучвания също съобщават за връзка между допаминергичното стриатално натрупване и зрителните халюцинации при БП. През 2012 година Ravina и колеги анализират прогностичната стойност на стриаталното DAT изобразяване и моторните и немоторни белези при 537 новооткрити БП пациенти и установяват значимо по-ниско стриатално натрупване при пациентите, които развиват психоза (Ravina B et al., 2012). Тези данни предполагат наличието на дисфункция на асоциативните и лимбичните кортико-стриато-таламо-кортикалните кръгове в патофизиологията на зрителните халюцинации. Исторически се приема, че зрителните халюцинации са резултат на дисфункция на отгоре-надолу спрямо отдолу-нагоре когнитивна обработка. Отдолу-нагоре моделите обръщат внимание върху нарушенията в зрителните сензорни функции и областите свързани със зрителната преработка в генерирането на зрителни халюцинации (Burke W. 2002). Отгоре-надолу моделите от своя страна предполагат нарушения във вниманието като първична причина за зрителните халюцинации (Grossberg S. 2000). Колертън моделът пък обединява зрително-сензорните дефицити с тези на внимание и екзекутивни функции (Collerton D et al., 2005). Шайн и колеги предлагат нова хипотеза за патогенезата на зрителните халюцинации, като подчертават ролята на фронто-стриаталните кръгове. Те приемат, че

зрителните халюцинации са в резултат на абнормна координация на допълнителните, но същевременно конкурентни невронални мрежи, които обикновено регулират вниманието и точното възприемане на зрителните стимули. Двусмисленото възприятие поради зрително погрешно схващане (Harding AJ et al., 2002), обикновено се коригира от "целенасочена" дорзална мрежа на внимание (DAN), свързана с активиране на фронталните очедвигателни полета, дорзолатералната префронтална кора, задните париетални полета и н. каудатус. При пациенти със зрителни халюцинации и погрешни възприятия нарушенията във фронтално-стриаталните кръгове водят до нарушение в активирането на този филтриращ механизъм, позволяващ укрепването на фалшиви изображения (Shine JM et al., 2011).

2.2.3.2.2.3. РАЗСТРОЙСТВА В КОНТРОЛА НА ИМПУЛСИТЕ

Разстройства в контрола на импулсите (ICD) са симптомите от групата на психиатричните нарушения със загуба на волеви контрол върху импулсивността и репититивното поведение, които са засилени до толкова, че оказват влияние върху големи области от житейското функциониране, като хазарт, компулсивно ядене, компулсивно пазаруване и хиперсексуалност (Cilia R., van Eimeren T., 2011). При паркинсонова болест преобладаването на ICD симптомите е значително по-голямо при пациентите на лечение с допаминови агонисти. При все това само при част от тези пациенти се развива ICD симптом, което предполага наличието на други модулиращи фактори (Cilia R., van Eimeren T., 2011; Voon V. et al., 2014). Редица проучвания отбелязват много по-тежък стриатален допаминергичен дефицит при БП пациентите, при които са налице и ICD симптоми (Vriend C. et al., 2014). В допълнение се обръща внимание, че е възможно модела на дегенерация на стриаталните и екстрастриаталните влакна да е различен при БП пациентите с и без ICD симптоми (Lee J.Y. et

al., 2014; I. Aracil-Bolanos, A.P. 2016). Кариер и колеги (Carriere N. et al., 2015) от своя страна обръщат внимание на ролята на нарушена функционална връзка между стриаталните и кортикални региони при БП пациентите с ICD симптоми и предполагат, че за развитието на ICD симптомите важна роля играят инхибиторните кортикални региони.

Преми и колеги (Premi E et al., 2016) установяват значима редукция на левия путамен при БП пациенти с ICD симптоми в сравнение с тези без ICD. В допълнение авторите установяват при БП пациентите с ICD симптоми наличието на загуба на функционална връзка между левия путамен и контралатералните базални ганглии, както и между левия путамен и фронталната асоциативна кора. Вместо като селективно нарушение тези региони (особено ляв путамен) следва да се разглеждат като централни станции (hubs) с по-широко разсейване върху молекулната мрежа, която поддържа сложни поведенчески изменения. Наскоро проведено изследване (Carriere N. et al., 2015) демонстрира връзка между наличието на ICD симптоми и функционални нарушения в кортикостриаталните връзки въвличащи стриаталните асоциативни полета (ляв преден стриатум), асоциативната кора (долната темпорална кора) и лимбичните региони (предна цингуларна кора). За отбелязване е, че нарушенията в тази левостранна молекулна мрежа съвпадат със схващането за селективно допринасяне на левостранната хемисферна активност в процеса на възнаграждение, които е медиран от фронтостриаталните връзки (Arsalidou M. et al., 2013; Cole D.M. et al., 2012). Рей и колеги от своя страна посредством [11C] FLB-457 ((S)-N-((1-ethyl-2-pyrrolidiny)methyl)-5-bromo-2,3-dimethoxybenzamide) PET установяват левостранно доминираща дисфункционална активност на допаминовите авторецептори в предната цингуларна кора, показана чрез висок афинитет за екстрастриаталните допаминови D2/3 рецептори (Ray N.J. et al., 2012). Тези функционални данни съвпадат с някои структурни промени, наблюдавани във фронталната кора и амигдалния размер. При все това допаминергичната система е само един от факторите

допринасящи за развитието на ICD симптомите, като допълнително се приема, че и серотониновата система е важен модулатор на ICD симптомите. Така че ICD симптомите биха могли да са резултат на въвличането както на мрежите за възнаграждение, така и на тези за подтискане на отговора, свързани с допаминергичната и серотонинергичната системи.

2.2.4. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И СХОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.2.4.1. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Проведените до момента проучвания в насока търсене на невропсихологични маркери за диференциране на болестта на Паркинсон от есенциалния тремор са с доста противоречиви резултати. При сравнителни проучвания между БП и ЕТ пациенти в областта на внимание/екзекутивни функции някои автори установяват значимо нарушение в тестовете за внимание и при двете групи пациенти, като това е по-изразено при БП пациентите (Gasparini M. et al., 2001), докато други проучвания не установяват такава тенденция (Sánchez-Ferro A. et al., 2017; Puertas-Martin V. et al., 2017). В допълнение, при изследване на скоростта на когнитивна обработка посредством броя на грешките наблюдавани при ТМТ-А Санчес-Феро и колеги установяват много по-голямо нарушение при ЕТ в сравнение с БП и здравите лица. Предполага се, че това би могло да се свърже с относително по-голямото церебеларно засягане при ЕТ пациенти (Gottwald B et al., 2004; Schwartz M et al., 1999), докато треморът

сам по себе си едва ли би оказал значимо влияние върху броя на грешките. При изследване на езекутивните функции някои автори съобщават за много по-изразени нарушения в езекутивните функции при БП в сравнение с ЕТ (Benge J. et al., 2014; Gasparini M. et al., 2001), докато други не установяват такива съотношения (Puertas-Martin V. et al., 2017).

При сравнителни проучвания между недементни ЕТ и БП пациенти Санчес-Феро и колеги установяват значимо нарушение и при двете групи, както в паметовите, така и езиковите тестове, като нарушенията са били по-изразени при пациентите с БП (Sánchez-Ferro A. et al., 2017). Пуертас-Мартин и колеги от своя страна напротив установяват гранично по-лоши резултати при изследваните от тях недементни ЕТ пациенти в сравнение с БП пациенти в тестовете за памет и вербална флуентност (Puertas-Martin V. et al., 2017).

При сравнителни проучвания между ЕТ и БП Шварц и колеги (Schwartz et al., 2004), както и редица други автори установяват нарушения в зрително-моторния контрол при пациенти с БП (Flowers K 1978; Martin KE et al., 1994; Hocherman S et al., 1994; Hufschmidt A et al., 1995; Hocherman S et al., 1998), но не и при пациенти с ЕТ (Schwartz M et al., 1999). От неврофизиологична гледна точка, тези резултати предполагат, че базалните ганглии са определено въввлечени в процесите, които свързват зрително-пространствената информация с моторното плануване. Кръгът включващ париетална кора-базални ганглии-премоторна кора, който вероятно е свързан с осъществяването на функция, е вече добре описан (Middleton FA et al., 2000), но неговата висока сензитивност от допанинергината модулация предстои да бъде подробно изследвана. Други сравнителни проучвания между недементни ЕТ и БП пациенти обаче от своя страна не установяват значими разлики в зрително-пространствените функции при тези две групи пациенти (Puertas-Martin V. et al., 2017).

При епидемиологични проучвания (LaRoia H et al., 2011) се съобщава за повишен риск от развитието на БП при пациенти с ЕТ, като

пациентите с ЕТ имат около четири до пет пъти по-голям риск за развитие на БП (Benito-Leo'n J et al., 2009; Labiano-Fontcuberta A et al., 2012; Louis ED et al., 2016). Въпреки връзката между тези две състояния до момента има ограничен брой проучвания в насока изследване на когнитивния профил на пациентите с ЕТ+БП и то с доста противоречиви резултати (Gasparini M et al., 2001; Wurster I et al., 2014 Barut BO et al., 2012). 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). Вурстер и колеги (Wurster I et al., 2014) установяват също сходни немоторни прояви при изследваните от тях ЕТ-БП и тремор-доминантна БП група пациенти. На тази база авторите предполагат сходен премоторен стадий на БП, както при индивидите с предшестващ ЕТ, така и при тези без предшестващ ЕТ. Трябва да се отбележи обаче, че в това проучване (Wurster I et al., 2014) за невропсихиатрична оценка са използвани само MMSE, MoCA и BDI, както и че оценката на някои други немоторни прояви се базира само на MDS-UPDRS (Goetz CG et al., 2008).

Гаспарини и колеги от своя страна използват невропсихологична батерия за оценка на функциите на фронталния лоб при сравняване на профила на 15 ЕТ пациенти с фамилна анамнеза за ЕТ, 12 ЕТ пациенти с фамилна анамнеза за БП, 15 БП пациенти и 15 здрави контроли (Gasparini et al., 2001). В сравнение със здравите лица ЕТ пациентите с фамилна анамнеза за ЕТ демонстрират по-лошо изпълнение в задачите въвличащи концептуализация и set-shifting [Wisconsin Card Sorting Test (WCST)], както и при задачите за инхибиция (Stroop task interference condition), но не и в

задачите за планиране (Tower of London). От друга страна ЕТ групата с фамилна анамнеза за БП демонстрира нарушения не само в предходните задачи, но също така и във фонемната вербалната флуентност. Авторите наблюдават, че ЕТ групата с фамилна анамнеза за БП са с профил по-близък до този на БП пациентите, отколкото до този на ЕТ пациентите с фамилна анамнеза за ЕТ. Невроизобразяващи проучвания установяват активация в областта на предната цингуларна кора и дорзолатералните префронтални региони по време на Stroop test и WCST (Bench C et al., 1993; Rezaei K et al., 1993). Предполага се, че дисфункция в кортико-субкортикалната система дължаща се на намалено ниво на допамин води до нарушение във фронталната регулация и от там до дефицит в насоченото внимание или персеверации.

Гаспарини и колеги (Gasparini et al. 2001) предполагат на базата на тези резултати възможността ЕТ и БП да са част от спектъра на двигателни заболявания с езекутивни когнитивни дисфункции. В този континуум когнитивните нарушения сред ЕТ пациентите с фамилна анамнеза за ЕТ спрямо ЕТ пациентите с фамилна анамнеза за БП са междинни, като са близки един до друг, но различни от тези при здрави лица и БП пациентите.

Прави впечатление обаче, че в това проучване (Gasparini et al. 2001) не е провеждана предварителна обща когнитивна оценка на пациентите, поради което е възможно в някои от изследваните групи да преобладават пациенти с леко когнитивно нарушение или деменция, а в други предимно когнитивно интактни пациенти.

Барут и колеги (Barut B et al., 2012) изследват 9 пациенти с ЕТ-БП, като сравняват резултатите им с 9 ЕТ пациенти и 10 БП пациенти. При сравнение на демографските и клинични данни авторите установяват по-честа фамилна анамнеза, както и по-слаб Леводопа отговор при ЕТ-БП в сравнение с БП пациентите. В сравнение с ЕТ пациентите ЕТ-БП пациентите показват не само по-голяма тежест на тремора, но също така по-значими нарушения в някои от когнитивните тестове, което

предполага по-изразен фронтален тип когнитивни нарушения. Авторите заключават, че ЕТ-БП пациентите вероятно са подгрупа на ЕТ пациентите с много по-обширна невродегенерация, която може да индикира наличието на синдром, който припокрива ЕТ и БП.

2.2.4.2. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА МЕЖДУ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С ДЕМЕНЦИЯ И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

Разпространението на деменцията при болестта на Паркинсон (БП-Д) е близо 30% и поне 75% от пациентите с болест на Паркинсон (БП), които оцелеят повече от 10 години, ще развият деменция (Aarsland 2005; Aarsland and Kurz, 2010). През последните години практическите и теоретичните съображения предизвикаха силен интерес към разпознаването на най-ранния етап на БП-Д.

Липсата на оперативни критерии за определяне на клиничните граници между БП и БП-Д досега възпрепятства прецизното дефиниране на когнитивно увреждане и деменция при БП и води до използване на неспецифични диагностични критерии като DSM-IV критерии за деменция (Song 2008; Williams-Gray 2007). През 2007 г. работната група към Movement Disorder Society предложи конкретни критерии за диагностициране на възможна и вероятна БП-Д (Emre 2007). MDS критериите за БП-Д вече са по-чувствителни към откриване на БП-Д, откривайки до 22% повече случаи от DSM-IV (Martinez-Martin 2011). Тези критерии ни дават възможност за по-точно очертаване на когнитивния профил в най-ранния стадий на БП с деменция (Petrova, Traykov 2012).

За по-прецизната и ранна възможна диагноза на деменция на БП-Д обаче е много важно това заболяване да се разграничи от някои други заболявания и на първо място от типа на деменция с тела на Леви (ДТЛ) с ранен екстрапирамиден синдром (ЕПС). Деменцията с тела на Леви се

счита за втория най-често срещан вид дегенеративна деменция при възрастни хора, представляваща 10–15% от всички аутопсирани случаи (McKeith 1996). Въпреки, че ЕПС е една от характеристиките, признати в диагностичните критерии за деменция с тела на Леви, налице е известно непостоянство по отношение на съобщаваната честотата, тежестта, както и вида на двигателните характеристики в сравнение с БП (Gnanalingham 1997). Деменцията при БП често наподобява деменцията с тела на Леви с флукутация в когницията и зрителни халюцинации. Настоящите консенсусни критерии предполагат, че диференциацията между ДТЛ и БП-Д трябва да е на базата на продължителността на екстрапирамидните симптоми преди началото на деменцията (McKeith I et al., 2005). Диагнозата БП-Д трябва да се поставя само на пациенти, които са имали двигателни симптоми поне 12 месеца преди началото на деменцията. По отношение на невропсихологичния профил деменцията с тела на Леви и болестта на Паркинсон с деменция показват сходни черти, макар че някои автори съобщават за леки разлики в ранните стадии (Aarsland 2003).

Неотдавна работна група към Movement Disorder Society предложи да бъдат преразгледани критериите за БП, така че пациентите, които имат моторни признаци, да бъдат диагностицирани с БП дори при наличие на деменция (Berg D et al., 2014). Работната група поставя въпроса дали диагнозата на БП трябва да зависи или не от наличието (или времето на поява) на деменцията. Ако диагнозата на Болест на Паркинсон не зависи от наличието или липсата на деменция, може да се очаква сходните профили на БП-Д и ДТЛ, особено в ранния стадий на дементния синдром. Тези промени обаче трябва да бъдат подкрепени от солидни доказателства. Несъответствия между проведените до момента проучвания относно точния клиничен и когнитивен профил, особено в ранните БП-Д и ДТЛ, могат да се дължат на факта, че повечето от тях действително са използвали неселектирани групи пациенти и/или малко и слабо чувствителни когнитивни тестове. Значителна част от проучванията сравняват дементирани пациенти с ДТЛ с недементирани пациенти с БП

(Као 2009) или използват смесена група от дементни пациенти в различни стадии на деменция (Gnanalingham 1997; Cormack 2004; Burn 2006; Aarsland 2001).

По отношение на очертаване на клиничния и невропсихологичния профил на самата деменцията с телца Леви до момента са провеждани редица разработки (Скелина С., 2015), но въпреки това има доста малко проучвания в насока прецизиране на невропсихологичните характеристики на деменцията в ранния стадий на ДТЛ, като точният профил и прогресирането на симптомите на ранната ДТЛ все още не са напълно изяснени и са въпрос на значителни спорове.

Смята се, че дефицитите във вниманието, екзекутивните функции и зрително-пространствените умения са в основата на ранните когнитивни дефицити при пациенти с ДТЛ (McKeith et al., 2005, Molano et al., 2010). Освен тези дефицити, няколко проучвания съобщават, че някои пациенти с ДТЛ също развиват дефицит в паметта, езика и конструктивните способности още в началото на заболяването. (Auning et al. 2011; Sakakibara et al. 2012, Molano et al. 2010, Fong et al. 2011, Yoon et al. 2015). Хамилтън и колеги установяват, че тежестта на зрително-пространствените дефицити при ДТЛ може да идентифицира тези, които са изправени пред особено злокачествен ход на заболяването. (Hamilton et al. 2008). Други автори откриват, че фронтално-екзекутивните дисфункции също могат да бъдат инструмент за прогнозиране на когнитивната прогресия. (Yoon et al. 2015).

2.3. КЪСОЛАТЕНТНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ КАТО ИНСТРУМЕНТИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Повечето от сетивните абнормности свързани с БП са наблюдавани още в най-ранния клиничен стадий на заболяването и вероятно са налице и в предклиничните стадии на БП (Liu et al., 2017). Неврофизиологичните измервания, като патерн-зрителните предизвикани потенциали (п-ЗПП), мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (м.с.СПП) и соматосензорните предизвикани потенциали (ССПП) са евтини и широко използвани и достъпни неинвазивни техники за оценка на функционалните промени на сензорните проводни пътища при БП.

2.3.1. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ „ПАТЕРН“ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА И ПРОГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.3.1.1. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ „ПАТЕРН“ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Зрителните предизвикани потенциали измерват интегритета на целия зрителен път от ретината до окципиталната кора. Промените в тези потенциали при БП биха могли да отразяват обширната природа на биохимичното разстройство, засягащо както ретината, така и централната нервна система. При патерн зрителните предизвикани потенциали (п-ЗПП) се изисква активното участие на пациента и се

използват структурни стимули (патерни). Те представляват най-често променящи цвета си бели и черни шахматни квадрати, а също и хоризонтални или вертикални линии.

Невроналните генератори на вълните на зрителните предизвикани потенциали не са напълно изяснени. Проучвания, включващи мултиканален скалпов запис, зрителна МРТ активност и диполен модел, подкрепят интерпретацията, че зрителната кора е източник на ранните компоненти на ЗПП (N1, N70-75) преди P1 ("P100") (Slotnick et al., 1999). Ранната фаза на P1 компонента с пик около 95-110 ms се генерира вероятно в дорзалната екстрастриатална кора в средния окципитален гирус. По-късният негативен компонент N2 (N145-150) се генерира от няколко области, включително и от дълбочината на париеталния лоб (Di Russo et al., 2002).

При изследване на БП пациенти се установяват увеличена латентност на P100 вълната при шахматни квадратчета стимулация, което предполага забавяне в зрителната преработка (Bodis-Wollner & Yahr, 1978; Bodis-Wollner et al., 1982; Onofrij & Bodis-Wollner, 1982; Liu et al., 2017). При прегледа на проведените до момента проучвания прави впечатление голямото разнообразие в подбора на пациентите, наличието или не на контролна група и включените скали за клинична оценка, както и в самото изследване на ЗПП, което затруднява директното сравняване на резултатите. При подбора на скалите за оценка на когнитивни функции и селекция на пациентите голяма част от проучванията не провеждат изследване на когнитивните функции на изследваните от тях пациенти (Garcia-Martin et al., 2014; Sener et al., 2001) или, ако провеждат, използват само MMSE (Liu et al., 2017; Miri, Glazman, Mylin & Bodis-Wollner, 2016; Cubo et al., 2013). В резултат на което в проведените проучвания е възможно да са включени хетерогенни групи пациенти, включващи както когнитивно интактни, така и пациенти с леко когнитивно нарушение, както и такива с много лека деменция. Малко вероятно е да са били включени пациенти в по-

напреднал стадий на дементния процес поради невъзможността на тези пациенти активно да сътрудничат при изпълнение на изследването.

Докато някои автори включват само ограничена група БП пациенти с нормален офталмологичен статус на базата на подробен офталмологичен преглед (Garcia-Martin et al., 2014; Liu et al., 2017; Quagliato LB et al., 2014; Cubo et al., 2013; Calzetti et al., 1990; Nightingale et al., 1986), то други не използват такъв изключващ критерий (Sener et al., 2001; Matsui et al., 2005). Докато някои автори при изследване на тежестта на заболяването използват цялата UPDRS скала с вкл. UPDRS III подскалата (Sener et al., 2001), то други използват само Hoehn and Yahr scale (Garcia-Martin et al., 2014), а трети използват и двете скали за оценка на тежестта и стадия на заболяването (Liu et al., 2017). При ЗПП изследването на пациентите някои автори използват резултатите само от едното око на пациента на случаен принцип (Garcia-Martin et al., 2014), докато други автори анализират резултатите от двете очи на всеки пациент поотделно (Sener et al., 2001;) или използват осреднените данни за двете очи (Liu et al., 2017; Matsui et al., 2005; Nightingale et al., 1986).

2.3.1.1.1. ОСОБЕНОСТИ НА ЗРИТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

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 могъл 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 нарушения наблюдавани при БП включват дефекти в първичното зрение, като нарушения в зрителната острота (30), цветоусещането и очните движения

(Armstrong, 2016). Също така и дефицити в много по-комплексни зрителни задачи, въвличащи способностите за преценка на дистанцията или формата на обектите (Armstrong, 2008, 2016; Weil et al., 2016). Зрителните нарушения при БП оказват влияние върху цялостното моторно функциониране (Diederich, Raman, Leurgans & Goetz, 2002) и са рисков фактор за развитието на халюцинации (Matsui et al., 2006). Некоригирането на зрителните нарушения оказва значимо влияние като цяло върху качеството на живот на пациентите (Armstrong, 2008).

Голям брой невротрансмитерни дефицити са наблюдавани при БП, но дисфункцията в допаминовата невротрансмитерна система е най-характерна за заболяването и би могла да е обвързана с голяма част от зрителните нарушения при пациентите с БП. Допаминът е важен невротрансмитер в ретината и бива представен в амакрините клетки по вътрешната граница на вътрешния ядрен слой (Dowling, Ehinger & Hedden, 1976) и също се натрупва при интерплексиформените клетки (Frederick, Rayborn, Laties, Lam & Hollyfield, 1982). Два типа амакрини клетки биха могли да бъдат въвличени: (1) тип 1 клетките, които изпращат асцендиращи проекции към γ -aminobutyric acid интерплексиформените клетки в стратум 1 на вътрешния нуклеарен слой, и (2) тип 2 клетки, чиито дендрити се натрупват над тези на тип 1 клетките от вътрешния плексусен слой. Следователно, допаминът би могъл да оказва влияние върху организацията на рецептивните полета на ганглийните и биполярните клетки и също така би могъл да повлияе активността на фоторецепторите (Masson, Mestre & Blin, 1993). Допаминът е също въвличен в свързването на хоризонталната и амакрината латерална система (Djamgoz, Hankins, Hirano & Archer, 1997). Изтъняване на слоя на ретиналните нервни влакна е наблюдавано и при БП (Moreno-Ramos, Benito-Leon, Villarejo & Bermejo-Pareja, 2013), засягайки парафовеалните области, особено при недементни БП пациенти със зрителни халюцинации (Lee et al., 2014). В допълнение патологични промени са наблюдавани в ретиналните кръвоносни съдове при БП, като особено са засягат вените (Kromer et al., 2016).

В самия мозък са налице голям брой допаминергични пътища. Стриатонигралният път започва от субстанция нигра (клетъчна група A9) и завършва в стриатума (нуклеус каудатус и путамен). Два пътя произлизат от вентралния тегментум (клетъчни групи A8 и A10) и се проектират към нуклеус акумбенс и лимбичната система. и към фронталната кора. В хипоталамуса се наблюдават и други допаминергични пътища, които трансмитират допамина до хипофизата, и четири пътища свързват вентралния тегментум с амигдалата, хипокампа, цингуларния гирус и олфакторния булбус. В мозъчната кора значимата допаминергична активност е до голяма степен ограничена до фронталните и лимбични области и се наблюдава значително по-малка активност в зрителната кора (Nguyen-Legros, Harnois, DiPaolo & Simon, 1993). Въпреки това, скоростта на метаболизъм на глюкозата е намалена до 23% в първичната зрителна кора (V1 област) при БП пациентите (Eberling, Richardson, Reed, Wolfe & Jagust, 1994). Проведено през 2017 година проучване също така установява промени и в оптичната хиазма, оптичните радиации и зрителните корови полета при ново диагностицирани БП пациенти посредством мултимодално структурно магнитно-резонансно изобразяване (Arrigo et al., 2017). Някои автори предполагат, че допълнителна дисфункция в други медиаторни системи, същите като холинергичната и норадренергичната, биха могли да допринасят за зрителните нарушения при БП (He S et al., 2018; Okuda E et al., 1995).

Допаминът от своя страна има както централна така също и периферна роля в симпатиковите и висцералните ганглии и артериалната стена. Следователно редуцията на допамина в някой от тези области също би могла да бъде допринасящ фактор, вкл. и за очедвигателни проблеми и дефектите в зеничната реактивност при БП.

От патоанатомична гледна точка невроните в субстанция нигра при БП често съдържат цитоплазмени "включвания", наречени телца на Леви (LB), които са резултат на дегенерацията на цитоскелетните филаменти. При БП без деменция телцата на Леви са ограничени в голяма степен в

подкоровите области, същите като субстанция нигра и стриатума, докато при БП с деменция патологичният процес би могъл да се разпростре значително и да засегне кората на главния мозък с обхващане включително и на зрителните кортикални области.

Зрителните нарушения при БП могат да включват нарушения в зрителната острота (Jones, Donaldson and Timmings, 1992; Repka, Claro, Loupe and Reich, 1996; Lin et al., 2015), цветоусещането (Price, Feldman, Adelberg and Kayne, 1992; Buttner et al., 1993; Diederich et al., 2002), зеничната реактивност (Micieli et al., 1991; Biousse et al., 2004), очните движения (Shibasaki, Tsuji and Kuroiwa, 1979; Crawford, Goodrich, Henderson and Kennard, 1989; Shaunak et al., 1999; Winograd-Gurvich, Georgiou-Karistianis, Fitzgerald, Millist and White, 2006; Bares et al., 2003), възприемане на движението, дефекти в зрителните полета (Bayer, Keller, Ferrari and Maag, 2002; Biousse et al., 1998) и в скоростта на зрителна преработка.

При все това, някои зрителни дисфункции могат да се задълбочат при наличието на деменция като например проблемите с цветоусещането (Postuma, Gagnon, Vendette, Desjardins & Montplaisir, 2011), промените с папиларните функции (Granholm et al., 2003) и промените в ЕЕГ (Pugnetti et al., 2010). Освен това биха могли да са налице зрителни нарушения, които са особено показателни за БП-Д като например проминентни зрителни халюцинации (Archibald et al., 2011; Hely et al., 1996; Ransmayer, 2000; Williams, Warren & Lees, 2008), прогресиращи по тежест очедвигателни нарушения (Debruin, Lees & Daniel, 1992; Mosimann et al., 2004) и дефекти в зрително-пространствената ориентация (Ala, Hughes, Kyrouas, Ghobrial & Elble, 2001). Аспектите на зрителните функции се разпределят до голяма степен в различни категории, базирайки се до голяма степен на категориите, използвани за характеризиране на зрението при деменции (Armstrong & Kergoat, 2015). Въпреки че тези аспекти на зрението се описват поотделно, то самите пациентите могат да изпитват едновременно множество зрителни дефекти (Armstrong, 2008).

Пациентите с БП често се оплакват от лошо зрение особено изразено с прогресията на заболяването (Archibald, Clarke, Mosimann & Burn, 2011; Repka et al., 1996), като зрителната острота при лош контраст е особено засегната (Jones & Donaldson, 1995; Jones et al., 1992; Lin et al., 2015). Нарушената зрителна острота може също да бъде рисков фактор за развитието на хронични халюцинации, които са най-често асоциирани с БП-Д (Matsui et al., 2006).

Зрението е често замъглено при БП, когато се използват цветни стимули (Price et al., 1992) с намалена перцепция на монохроматичните контури, особено когато се използват тъмнозелени, светлосини и тъмночервени стимули (Buttner et al., 1993).

Относително малко проучвания са изследвали зрителните полета при БП пациенти. Ретроспективни анализи разкриват характерни за глаукома нарушения в зрителните полета при приблизително 24% от пациентите, което предполага наличието на повишена честота на глаукома при БП (Bayer et al., 2002). В допълнение се установява леко по-високо интраокулярно налягане при БП пациентите с глаукома в сравнение с глаукомните пациенти без БП.

По-големи зенични диаметри и нееднакви размери на зениците (анизокория) са били наблюдавани при БП при адаптация на очите към светлина. По-малки разлики са били наблюдавани при адаптация към тъмнина (Micieli et al., 1991). По-голяма латентност на зеничния рефлекс и времето за контракция са били наблюдавани, докато амплитудата на контракцията може да бъде редуцирана (Biousse et al., 2004), което предполага ранно въвличане на парасимпатиковата система при БП (Postuma, Gagnon, Pelletier & Montplaisir, 2013). В допълнение, максималната контрактилна способност на мускула на ириса измерена инвитро е по-голяма при БП в сравнение с контролите, което предполага че мускулът може би има придобити адаптивни сензитивни промени (Patil & Mauger, 1992).

В допълнение намаление на контрастната сензитивност може да се появи с прогресията на заболяването, като това може да допринесе за лошата зрителна острота. Абнормностите в цветната сензитивност биха могли да бъдат свързани със значителна загуба на клетки от ганглийния клетъчен слой (Polo et al., 2016) и допаминова дисфункция на ретината (Ture, Inci & Gedizlioglu, 2007), но са също специфично свързани с ориентацията, което също предполага кортикално въвличане (Rodnitzky, 2005).

2.3.1.1.2. ОСОБЕНОСТИ НА ЗРИТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ „ПАТЕРН“ ЗРИТЕЛНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛНИЯ ТРЕМОР

Очните прояви са рядко установявани при пациенти с Есенциален тремор. Аномалии в движението на очите са показани при тежко засегнати пациенти (Turkel et al., 2015). До момента няколко ОСТ проучвания са провеждани при ЕТ пациенти, като резултатите са доста противоречиви. Някои авторите не установяват общи съществени промени в параметрите на ОСТ при пациентите с есенциален тремор в сравнение с контролните лица (Turkel et al., 2015; Cubo et al., 2010), докато други - обратно (Kaleagasi H et al., 2015). При сравнителни проучвания между ЕТ и БП пациенти също се наблюдават противоречиви резултати. Кубо и колеги (Cubo et al., 2010) установяват по-значимо фовеално изтъняване при изследваните от тях БП пациенти спрямо ЕТ пациентите и контролните лица. При все това, авторите установяват интерокулярна макулна симетрия при нормалната популация, докато при ЕТ и БП пациентите се установява интерокулярна асиметрия. Както при БП, така и при ЕТ авторите установяват по-изразено изтъняване на фовеата на окото, което е контралатерално на по-засегнатата от тремора и съответно от

паркинсонизма страната при ЕТ и БП пациентите. Някои автори съобщават за изолирано изтъняване, само в назалния квадрант на RNFL, в сравнение с контролните лица (Turkel et al., 2015, Tak et al., 2017). Калеагасъ и колеги установяват съществено намаление на стойностите на RNFL при изследваните от тях ЕТ и БП пациенти в сравнение с контролните лица, като отново средната назална стойност на RNFL при ЕТ групата е била значително по-ниска отколкото на контролната група. Авторите не установяват значими разлики в средния RNFL между ЕТ и БП групите пациенти (Kaleagasi H et al., 2015). В допълнение, Так и колеги (Tak et al., 2017) установяват по-голяма дебелина на хороидеята при ЕТ пациенти в сравнение с контролни лица. Предлага се, че увеличаването на дебелината на хороидеята е резултат от възпалителни процеси. Засиленото възпаление може да предполага повишена васкуларизация, която може да доведе до невродегенерация. Ераслан и колеги (Eraslan et al., 2016) установяват, че хороидеята е значително по-тънка в очите на групата на PD в сравнение с контролите. Предходни проучвания насочват, че хороидеята се засяга от невродегенерация, но васкуларизацията се увеличава във фазата на невроинфламация, преди да започне невродегенерацията (Polazzi E, Contestabile A, 2002; Djamgoz MBA et al., 1997).

Редица автори през последните години съобщават за по-изразени нарушения предимно в цветоусещането при пациенти с есенциален тремор (Oh et al., 2011; Louis et al., 2012; Pinero D. et al., 2015).

О и колеги (Oh et al., 2011) първи изследват, дали пациентите с ЕТ подобно на тези с БП показват по-чести зрителни нарушения в обхвата на неоторните им прояви. Авторите се насочват към изследване по-специално на цветното зрение при 36 ЕТ пациенти в сравнение с 54 БП пациенти и 34 здрави лица. В проучването са включени само пациенти с MMSE > 24 (т.е. когнитивно интактни, както и такива вероятно с начални когнитивни промени) и интактно зрение (след подробен офталмологичен

статус). Авторите установяват значимо влошаване на цветното зрение при групата пациенти с БП в сравнение с ЕТ пациентите и контролните лица. ЕТ пациентите от друга страна имат сходни със здравите контроли резултати.

Люис и колеги (Louis et al., 2012) също така изследват възможните промени в цветното зрение при 55 ЕТ пациенти в сравнение с 55 контролни здрави лица, като авторите включват всички ЕТ пациенти независимо от офталмологичния им статус. Авторите не установяват значими разлики между пациентите и контролните лица при всички проведени анализи, при които са изключвани пациентите с установени вече офталмологични промени или са сравнявани такива с и без наследственост за БП и такива с и без статичен тремор. Базирайки се на тези резултати авторите обръщат внимание, че ЕТ пациентите с тремор в покой не са непременно пациенти с ранен стадий на БП. Тези данни се подкрепят и от проучването на Радевски и Миланов (Радевски Г, 2015), в което се установява, че ЕТ пациентите със статичен тремор не показват изменения в DatScan. Наскоро проведено постмортално изследване също така не установява наличието на телца на Леви в субстанция нигра при ЕТ пациенти с изолиран статичен тремор (Louis ED et al., 2011).

През последните години се появиха също така и редица съобщения за появата на зрителни нарушения при пациенти с ЕТ на базата на провежданото антитреморно лечение. При лечение с Топирамат има съобщения за изолирано масивно отлепване на хороидея с внезапна загуба на зрение на двете очи с постепенно обратно развитие след спиране на лечението с Топирамат (Dehghani et al., 2011). Други автори съобщават за развитие на остра двустранна глаукома със затворен ъгъл една седмица след започване на лечение с Топирамат (Quagliato et al., 2013).

При сравнително изследване на патерн ЗПП между 20 пациенти с есенциален тремор и 20 пациента с болест на Паркинсон Антал и колеги (Antal a. et al., 2000) не установяват значими разлики в резултатите между двете групи, както и на всяка от групите пациенти с контролна група от 20 лица. Прави впечатление, че при подбора на групите пациенти с оглед изключването на пациенти с когнитивен дефицит е използвана само MMSE скалата, като лица с MMSE<23 не са били включени в проучването, което предполага, че е възможно, във всяка една от групите лица да има също и лица с когнитивен дефицит. Доколкото ни е известно до момента няма проведени други сравнителни п-ЗПП проучвания между БП и ЕТ, както и такива, които да са насочени към търсенето на връзки между клиничните (моторни и немоторни) прояви на есенциалния тремор и промените в „патерн“ зрителните предизвикани потенциали.

2.3.1.2. ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ЗА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.3.1.2.1. ВРЪЗКА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С ДЕМОГРАФСКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

При сравнителни проучвания със здрави лица Гарсия-Мартин и колеги (Garcia-Martin et al., 2014) не установяват значими разлики в латентността и амплитудата на P100 на ЗПП между БП пациентите и контролните лица, като те предполагат че това би могло да се дължи на включването в проучването само на БП пациенти в ранен стадий на заболяването. Авторите предполагат на базата на наблюдаваната от тях, от друга страна, асоциация между стадия на заболяването и латентността на ЗПП, че е възможно БП пациентите с по-лека форма на заболяването да са с нормални ЗПП и обратно - по-тежката форма на заболяването да е обвързана с по-голяма абнормност в ЗПП. Куаглиато и колеги (Quagliato LB

et al., 2014) също не установяват значими разлики между ЗПП на изследваните от тях БП пациенти в ранен стадий на заболяването и контролните лица. Лиу и колеги (Liu et al., 2017), обаче, при изследване на 42 недементни БП пациенти (отново с кратка продължителност на заболяването 3,46 ($\pm 2,47$) години) установяват значимо удължаване на латентността на N75, P100, N145 в сравнение с изследваните 30 здрави контроли. В други проучвания също се съобщава за удължена латентност на ЗПП при БП пациентите в сравнение със здрави лица (Li, 2004; Miri, Glazman, Mylin & Bodis-Wollner, 2016). За разлика от предходните автори Найтингейл и колеги (Nightingale et al., 1986) при сравняване на БП пациенти с контролни лица, от една страна, не установяват значими разлики в латентностите на P100, но откриват значима разлика в амплитудата на P100 между двете групи. При мета-анализ върху 20 проучвания Хе и колеги (He S. et al., 2018) установява значително по-голяма латентност на P100 при БП пациентите в сравнение с контролните лица, като авторите отбелязват че един от основните фактори, който допринася за големите разлика в резултатите между отделните проучвания, е продължителността на заболяването. Авторите отбелязват, че проучвания, в които са включени БП пациенти с по-голяма продължителност на заболяването, показват по-големи разлики в латентността на P100 между БП пациентите и тези на контролните лица.

При изследване на връзката между продължителността на заболяването и промените в ЗПП някои автори не установяват наличието на такава връзка между промените в ЗПП и продължителността на заболяването при изследваните от тях БП пациенти (Gołab M et al., 2003; Quagliato LB et al., 2014; Cubo et al., 2013; Liu et al., 2017), докато други съобщават за значими корелации между продължителността на заболяването и латентността на P100 и изследваните от тях БП пациенти (Okuda E et al., 1995).

При изследване на връзката между промените в ЗПП и възрастта някои автори (Gołab M et al., 2003; Sener et al., 2001) установяват

положителна корелация между възрастта и латентността на ЗПП. Лиу и колеги (Liu et al., 2017) от своя страна също установяват положителна корелация между латентността на P100 и възрастта, но при контрол на тежестта и стадия на заболяването авторите не установяват връзка между латентността на P100 и възрастта. От друга страна някои автори (Quagliato LB et al., 2014; Cubo et al., 2013) не установяват връзка между възрастта и латентността на ЗПП.

2.3.1.2.2. ВРЪЗКА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С МОТОРНИ СИМПТОМИ

При изследване на връзката между промените в ЗПП и тежестта, асиметричността и стадия на заболяването при хетерогенна група от 54 БП с продължителност на заболяването между 3 месеца и 20 години Голаб и колеги (Gołab M et al., 2003) не са установили значими корелации между ЗПП и асиметрията в неврологичните симптоми и тежестта на заболяването. Сенер и колеги (Sener et al., 2001) при изследване на интерокулярната разлика в амплитудата и латентността на P100 при БП пациенти също не установяват асиметрия в амплитудата и латентността на ЗПП между по-засегнатата и по-малко засегнатата страна при стимулация на кореспондиращото око.

Проведени са редица изследвания в посока търсене на връзка между специфични моторни симптоми и промените в п-ЗПП при БП с надежда това да допринесе за изясняване на относителното влияние на допаминергичната и недопаминергичните системи върху развитието на нарушения в п-ЗПП при тези пациенти (Sener et al., 2001). Някои от моторните нарушения при БП се отдават на недопаминергични механизми, съдейки от тяхната относителна рефрактерност на Л-Допа терапия особено в средния и напреднал стадий на заболяването (Agid Y., et al.,

1990). Бонет и сътрудници (Bonnet AM et al., 1987) изследват моторните нарушения при пациенти с различна продължителност на БП двукратно: веднъж по време на максималния Л-Допа ефект и по-късно след отдръпване на медикамента. Те установяват един стабилен ефект на Л-Допа върху акинезията, ригидността и тремора независимо от продължителността на заболяването, докато процентното подобрене на нарушенията в походката, постуралната нестабилност и дизартрията намаляват при пациентите с нарастване на продължителността на заболяването. В други проучвания, при които пациентите с БП на Л-Допа терапия са проследявани в продължение на 10 и повече години, се установява, че абнормностите в походката, позата, равновесието и говора ясно се влошават, докато другите паркинсонови белези се подобряват, остават непроменени или рядко се влошават (Klawans HL, 1986; Markham CH and Diamond SG, 1986). Редица патологични, фармакологични и експериментални данни при животни показват, че допаминът също е свързан с ригидността и тремора (Fahn S et al., 1971; Bernheimer H et al., 1973). Данните от пациенти с паркинсонизъм, предизвикан от 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) също сочат, че допаминовият дефицит може да е в основата на трите кардинални симптома при БП (Ballard PA et al., 1985). Следователно треморът, ригидността и брадикинезията биха могли да се разглеждат като представляващи по-чисти допаминергични манифестации на БП и обратно - може да се предполага, че говорът, позата, равновесието и нарушенията в походката са свързани с други невротрансмитерни системи в допълнение на допамина.

Сенер и колеги (Sener et al., 2001) при изследване на възможната връзка между нарушенията в п-ЗПП и отделните кардинални моторни симптоми установяват умерена до значима корелация между тежестта на брадикинезията на по-засегнатата, както и на по-слабо засегнатата страна с амплитудата на ЗПП на кореспондиращото око. Авторите предполагат, че тази корелация между амплитудата на ЗПП и брадикинезията би могла да

е индикатор за доминирането на D2 рецепторите в ретината. При изследване на връзката между стадия на заболяването и промените в ЗПП Garcia-Martin и колеги (Garcia-Martin et al., 2014) установяват позитивна асоциация между стадия на заболяването, изследван посредством използването на скалата на Hoehn and Yahr, и латентността на P100. Лиу и колеги (Liu et al., 2017) също установяват положителна корелация между латентността на P100 и UPDRS оценката и H&Y скалата. От друга страна Куаглиато и колеги (Quagliato LB et al., 2014) не установяват връзка между латентността на ЗПП и тежестта и стадия на заболяването, измерени чрез UPDRS оценката и H&Y скалата.

При изследване на връзката между промените в ЗПП и леводопа еквивалентната доза Лиу и колеги (Liu et al., 2017) не установяват връзка на промените в ЗПП и леводопа еквивалентната доза. Някои други автори (Gołab M et al., 2003; Cubo et al., 2013) също не установили значими корелации между ЗПП и дозата. При изследване на ефекта на приложение на допаминергичните медикаменти някои автори съобщават за подобрене на резултатите от ЗПП при БП пациентите след приложение на допаминергични медикаменти (Barbato, Rinalduzzi, Laurenti, Ruggieri & Accornero, 1994; Bodis-Wollner & Yahr, 1978; Onofrj, Ghilardi, Basciani & Gambi, 1986), докато други не установяват подобрене след приложение на Леводопа (Nightingale, Mitchell & Howe, 1986).

2.3.1.2.3. ВРЪЗКА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ

При изследване на връзката между промените в ЗПП и немоторните прояви при 30 БП пациенти с MMSE>24 Кубо и колеги (Cubo et al., 2013) използват NMS questionnaire, който е въпросник за оценка на честотата и тежестта на немоторните прояви при БП (Chaudhuri et al., 2007). Авторите не установяват значими корелации между общия резултат от тази скала и промените в ЗПП.

При изследване на връзката между ЗПП и наличието на зрителни халюцинации с оглед определяне дали нарушението в зрителния поток би могло да е една от причините за зрителните халюцинации при БП Матсуи и колеги (Matsui et al., 2005) сравняват резултатите на 10 БП пациенти с халюцинации с тези на 9 БП пациенти без халюцинации. Авторите установяват значимо удължаване на латентността на осреднения P100 при БП пациентите със зрителни халюцинации в сравнение с тези без зрителни халюцинации. Матсуи и колеги предполагат, че тази връзка би могла да се обясни с теорията на Коган (Cogan DG. 1973) за „освободените халюцинации“, които са причинени от нарушенията на нормалния поток на зрителните импулси до окципиталната кора с последващо освобождаване на ендогенната мозъчна активност на зрителната система.

При изследване на връзката между когнитивните функции и п-ЗПП някои автори установяват връзка между нарастването на латентността на P100 и спада в използваните от тях скали за глобална когнитивна оценка при недементни и смесени групи БП пациенти (Li et al., 2004; Okuda E et al., 1995; Okuda B et al., 1996). При изследване на БП пациенти само с деменция (MMSE>15, т.е. смесена група с лека и умерена деменция), Язджи и колеги (Yazdchi M. et al., 2014) не установяват корелации между амплитудата и латентността на P100 и резултатите от MMSE.

При сравнително проучване между 21 недементни БП пациенти, 11 БП пациенти с деменция и контролни лица Окуда и колеги (Okuda E. et al., 1995) установяват значимо удължаване на латентността на P100 при нормална амплитуда на N75/P100 при БП пациентите с деменция в сравнение с БП пациентите без деменция и контролните лица. Авторите също така установяват корелации между латентността на P100 и подskalите за внимание и памет на MMSE (обратно броене през 7 и припомняне). В допълнение, Окуда и колеги не установяват подобрене на латентността на P100 след прилагане на Леводопа медикаменти, а напротив БП пациентите на лечение с леводопа медикамент са били с много по-голяма латентност на P100 в сравнение с тези, които не са на

лечение. Базирайки се на тези резултати авторите предполагат, че за промените в п-ЗПП потенциали при БП пациентите, и особено при тези с деменция, вероятно допринасят увредата както в допаминергичната, така и в някои други невротрансмитерни системи, като например норадренергичната и холинергичната. Проучвания при маймуни насочват към възможното влияние на норадренергичната медиация върху абнормностите в ЗПП (Ghilardi et al., 1988). В това проучване прави впечатление, че за поставяне на диагнозата са използвани DSM-III-R, а невропсихологичната оценка включва само оценка на MMSE.

2.3.2. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА И ПРОГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

2.3.2.1. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Слуховите евокирани потенциали са електрически сигнали, извлечени от мозъка при наличието на слухов стимул, и са във времева връзка със стимула. При слуховите евокирани потенциали сигналът се състои от възпроизводими позитивни и негативни пикове, латентности, амплитудни и поведенчески корелации. При слуховите евокирани потенциали амплитудите са много по-малки в сравнение с ЕЕГ сигнала (Picton, 2010; Picton et al., 2003). Мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали включват ранната част (0-12 ms) от слуховите евокирани потенциали. Мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали се състоят от няколко вълни и пикове, които са известни като Jewett вълни. Вълните и пиковете при мозъчно-стволовите слухови евокирани

потенциали се номерирани с римските числа I-VII. Вълните I, III и V се приемат за клинично значими (Picton, 1974).

Мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали се използват за диагноза и локализация на патология, засягаща мозъчно-стволовите пътища. Мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали са широко използвани за тестване на слуховата система и се използват също като важен диагностичен инструмент при скрининг на слуха при деца (Boston, 1981). Значимостта на отговора при мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали е, че той не е обвързан с активното внимание на пациента и не изисква обратен отговор от пациента по време на тестването. Пикът на вълна V има първостепенно значение, при определяне на нивото на слуха на отделния човек, тъй като този пик V се проявява ясно дори и при най-ниският интензитет на стимула (Paulraj et al., 2015).

Предполагаеми генератори на първите пет вълни при мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали са VIII ЧМН дистално - за вълна I (което съответства на N1 при електрокохлеограмата), кохлеарното ядро или медиалното горно оливарно ядро - за вълна III, и латералният лемнискус, като е възможна и електрическа активност от централното ядро на хипоталамуса - за вълна V (Pratt H. et al., 1999; Liu C. et al., 2017). Интерпиковата латентност I-III вълна представлява проводното време от слуховия нерв до долната част на понса, докато III-V вълна интерпиковата латентност представлява проводното време от долната част на понса до долната част на мезенцефалона.

При пациенти с БП са проведени до момента редица проучвания включващи мСПП, като резултатите са твърде противоричиви (Deng, Deng, Zhao, Yan & Chen, 2006; Li, 2004; Venhovens, Meulstee, Bloem & Verhagen, 2016; Vitale et al., 2012; Yilmaz et al., 2009; Liu et al., 2017; Shalash_et al.,2017).

През 2017 Лиу и колеги (Liu et al., 2017) провеждат изследване върху 42 недементни БП пациенти, като резултатите биват сравнявани с

тези на 30 контролни лица. Авторите установяват удължени латентности на III и V вълна, както и на интерпиковите интервали III–V и I–V вълна при БП пациентите в сравнение с контролните лица при съхранени латентности на I вълна и интерпикова латентност между I–III вълна. Някои други проучвания също установяват подобни промени в мсСПП (Tachibana, Takeda & Sugita, 1989), докато други обаче не наблюдават промени в мсСПП при БП (Tsuji, Muraoka, Kuroiwa, Chen & Gajdusek, 1981; Prasher & Bannister, 1986) или установяват промени само в латентността на V вълна и интерпиковата латентност I-V вълна (Yılmaz et al., 2009; Chia et al., 1995).

2.3.2.1.1. ОСОБЕНОСТИ НА СЛУХОВИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

Средната възраст на начало на БП е приблизително 60 години и заболеваемостта нараства с напредване на възрастта (NINDS, 2017). Тъй като голямата част от хората на възраст над 60 години имат значителни слухови нарушения (CH) и заболеваемостта от болест на Паркинсон нараства с възрастта (Cruickshanks et al., 1998; Folmer et al., 2011), очаква се, че голямата част от БП пациентите ще имат значителни слухови нарушения, които ще се влошават във времето. Редица проучвания в областта обаче съобщават за по-големи слухови нарушения в БП пациентите в сравнение с контролни лица без БП (Yılmaz et al., 2009; Vitale et al., 2012; Lai et al., 2014; Pisani et al., 2015). Витале и колеги (Vitale et al., 2012) отбелязват, че възрастово зависимо периферно едностранно или двустранно нарушение на слуха може да е част от спектъра на немоторните симптоми на БП. В голямо ретроспективно популационно базирано проучване, Лаи и колеги (Lai et al., 2014) изследват дали нарушението в слуха се асоциира с риск от БП и установяват, че заболеваемостта от БП в групата със загуба на слух е 1,77-пъти по-голяма

от тази в групата без загуба на слуха. Нещо повече, авторите предполагат, че слуховите дисфункции биха могли да предшестват клиничната диагноза на БП. В допълнение, в малка серия от новодиагностицирани нелекувани пациенти Писани и колеги (Pisani et al., 2015) установяват леводопа-сензитивна кохлеарна дисфункция и нарушения в слуха. През 2016 година Витале и колеги (Vitale et al., 2016) установяват наличието на прагови абнормности в целия честотен диапазон при БП при тонална аудиометрия, особено в по-високите честоти. В допълнение авторите установяват, че БП пациентите с нарушения в слуха имат по-голяма тежест на заболяването, измерена посредством H&Y скалата, което насочва, че нарушението на слуха би могло да е маркер за тежестта на заболяването. В резултат на това пациентите в по-ранните стадии на БП имат по-леки нискочестотни нарушения на слуха. С прогресията на заболяването би могла да се появи по-голяма тежест на кохлеарната дисфункция, която от своя страна да води до разстройство на целия тонален спектър. Като цяло тези проучвания насочват към преференциално нарушение на чистата тонална перцепция, което от своя страна предполага по-скоро периферен отколкото централен произход на слуховата загуба при БП пациентите. През последните години някои проучвания също така насочват 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). Когнитивните нарушения от друга страна са честа немоторна проява на БП (NINDS, 2017). Нетретирани слухови нарушения се асоциират също с по-лошо когнитивно функциониране и биха могли да допринесат за развитие на деменция (Uhlmann et al., 1989; Laforge et al., 1992; Gates et al., 1996; Kalluri et al., 2012; Lin et al., 2012; Tun et al., 2012). При пациентите с нетретирана слухова загуба повечето ресурси са насочени към слуховата перцептивна преработка, което води до влошаване на другите когнитивни процеси като работна памет (Folmer et al., 2017). Нарушенията на слуха биха могли да допринесат за развитието на деменция посредством изтощение на когнитивните резерви, социална

изолация, сетивна деаферентация или комбинация от тези механизми (Lin et al., 2011). Следователно би могло да се предполага, че нетретираната загуба на слуха би могла да допринесе за обостряне на когнитивните дефицити, които са налице при много БП пациенти.

2.3.2.1.2. ОСОБЕНОСТИ НА СЛУХОВИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР И ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛНИЯ ТРЕМОР

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). В популационно базирано проучване на лица над 65 години (Benito-León J et al., 2009), 38,7% от ЕТ пациентите спрямо 29,4% от контролните лица съобщават за нарушение в слуха. Използвайки логистичен регресионен анализ авторите установяват, че лица, които съобщават за слухови нарушения, е по-вероятно да страдат от ЕТ. За сметка на това субективните зрителни нарушения са сходни при ЕТ пациентите и контролите. Авторите намират, че тази изразена асоциация между нарушенията в слуха и ЕТ е налице дори след изключването от анализите на пациентите с деменция, депресия и такива на антидепресанти. При болнично базирано проучване (Ondo WG et al., 2003) използването на слухови апарати е било значително по-често при ЕТ пациенти в сравнение с контроли и здрави лица. След корекция за възраст и пол, използвайки регресионни техники, се установява, че нарушенията в слуха са по-чести при ЕТ пациентите в сравнение с БП пациентите ($p < 0,001$), контролните лица ($p < 0,001$) и двете групи заедно ($p < 0,001$). В подгрупа от 64 ЕТ пациенти, при които е проведено аудиометрично изследване, се

установява по-висока възрастово свързана високочестотна загуба на слуха в сравнение с литературните данни. 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 се наблюдават абнормности в церебело-таламичните пътища, а слуховите пътища включват corpus geniculatum mediale, разположено във вентралния таламус. Балабан и колеги (Balaban et al., 2012) от своя страна установяват значимо нарастване на слуховия праг при честоти от 250 и 500 Hz, но не при по-високи честоти при изследваните от тях ЕТ пациенти в сравнение с група контролни лица. При сравняване на резултатите от мсСПП на ЕТ пациентите с контролните лица авторите не установяват значими разлики в латентностите на I, V и интерпиковата латентност на I–V вълна. На базата на получените резултати авторите предполагат, че повишеният слухов праг при ниски честоти е в резултат на локални абнормности в областта на кохлеарния апекс.

2.3.2.2. КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ЗА ПРОГНОЗА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

2.3.2.2.1. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

При търсене на възможни връзки между промените в мсСПП и моторните прояви Лиу и колеги (Liu et al., 2017) установяват значима позитивна корелация между ипсилатералната интерпикова латентност III-V вълна и UPDRS сбора при БП пациентите. Базирайки се на тези резултати авторите предполагат наличието на нарушения в слуховопроводните пътища в горната част на мозъчния ствол при БП

пациенти, като тези нарушения са повлияни от тежестта на паркинсонизма. Шалаш и колеги (Shalash et al., 2017) също установяват връзка между тежестта на заболяването и промените в латентностите на III и V вълна в контралатерална на по-засегнатата клинично страна, което според авторите предполага наличието на патологични промени в понса и долната част на мезенцефалона. В допълнение на това авторите установяват корелации между контралатералните промени в латентностите на двете вълни и брадикинезията и ригидността, но не и с тремора при БП пациентите, което е в съответствие с асиметричната природа на БП патологията в субстанция нигра и нейните връзки (Djalchetti et al., 2006). Липсата на корелация между промените в мСПП и тремора авторите обясняват с различния патофизиологичен механизъм на тремора за разлика от другите два кардинални моторни симптома на заболяването, чийто механизъм въвлича церебело-таламокортикалния кръг в своята патогенеза (Jellinger, 2012). При сравняване на промените в мСПП между двете страни Шалаш и колеги (Shalash et al., 2017) не установяват разлики, като авторите предполагат, че това би могло да се дължи на факта, че всички пациенти са изследвани в он-фаза. Редица други проучвания не установяват връзка между промените в мозъчностволовите евокирани потенциали и моторните симптоми на заболяването (de Natale et al., 2015; Pollak et al., 2009; Pötter-Nerger et al., 2012).

При търсене на възможна корелация между промените в мСПП и допаминергичната терапия редица автори не установяват подобна връзка (Podoshin, Ben-David, Fradis and Pratt 1987; Fradis et al., 1988; Liu et al., 2017).

2.3.2.2. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СЛУХОВИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С НЕМОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

Малко проучвания до момента изследват корелацията между мозъчностволовите евокирани потенциали и немоторните симптоми при БП

(de Natale et al., 2015; Pollak et al., 2009). При изследване на възможните връзки на промените в мСПП и немоторните прояви на заболяването Шалаш и колеги (Shalash et al., 2017) установяват само слаби корелации на мСПП с гастроинтестиналните промени и нарушенията в съня и умората (подтестове на NMS scale).

В проведените изследвания до момента обаче прави впечатление включването на изолирана група БП пациенти, т.е. такива без деменция (Liu et al., 2017; Shalash_et al.,2017), тежка тревожност, депресия или тежки соматични заболявания, които също така нямат обективни нарушения на слуха (Liu et al., 2017), както и такива само с автономни нарушения (Prasher et al., 1986), което затруднява преценката за БП пациентите като цяло. В допълнение, в проучването на Лиу и колеги (Liu et al., 2017) недементните БП пациенти са със среден MMSE около 24, което предполага включването както на когнитивно интактни, така и на БП пациенти с ранни когнитивни нарушения. В проучването на Шалаш и колеги (Shalash_et al.,2017) са използвани като включващи критерии $MMSE \geq 24$, което също предполага включването на смесена група пациенти. В проведените проучвания прави впечатление и разликата в монтажните схеми и други технически параметри при регистрацията, както и различни подходи при анализ на получените резултати, което също би могло да допринесе за разликите в получените резултати (Deng, Deng, Zhao, Yan & Chen, 2006; Li, 2004; Venhovens, Meulstee, Bloem & Verhagen, 2016; Vitale et al., 2012; Yylmaz et al., 2009; Liu et al., 2017; Shalash_et al.,2017).

2.3.3. ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЪСОЛАТЕНТНИ СОМАТОСЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ В ДИАГНОЗАТА И ПРОГНОЗАТА НА БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН И ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Сомато-сензорните предизвикани потенциали (ССПП) са електрически потенциали, генерирани от сензорни пътища в периферията, гръбначния мозък, субкортикални и кортикални области на нервната система. ССПП могат да бъдат извлечени от почти всеки нерв, въпреки че в практиката най-често избираните са медиалният нерв за горни крайници и н.тибиалис постериор за долни крайници. Отговорите с къса латентност, които се появяват в първите 60 ms след електрическия стимул, се означават като късолатентни ССПП. По-късните среднолатентни и дълголатентните ССПП показват по-широк диапазон на нормална вариабилност, което затруднява тяхното клинично приложение. ССПП обикновено се пораждат от биполярен транскутанен електрически стимулатор, приложен на кожата над периферния нерв. Електрическите стимули, използвани в клиничната практика, предизвикват потрепвания в мускулите, инервирани от стимулирания нерв, когато той съдържа контингент от моторни влакна. При прилагане на определен интензитет бързо провеждащите големи миелинизирани влакна, включващи влакна, провеждащи усета за допир и ставно-мускулния усет, но също и мускулни аферентации, са активирани поради тяхната по-висока резистентност.

В практиката ССПП са основно използвани за оценка на провеждането по соматосензорните пътища и в частност на провеждането в гръбначните и интракраниалните сегменти. Тази информация може да се получи чрез анализа на латентностите, интерпиковите интервали и амплитудите на отделните вълнови компоненти, за които е установено, че се генерират от нервни структури в различни сегменти на соматосензорните и сензомоторни пътища.

При стимулация на н.медианус се приема, че генераторите на получените вълни на ССПП са следните: за N9 (Erb's point) – цервикален плексус, N13 – постсинаптичен потенциал, генериран от сивата материя на задните рога на гръбначния стълб, и N20 – от първичната сензорна кора (Crucchi G et al., 2008).

При ранни сравнителни проучвания със здрави контроли прави впечатление, че по-голямата част от авторите не откриват значими различия в латентности на Erb, N13, както и в интерпиковите латентности между N13 и N20 т.е. в периферното и централно провеждане до сензорната кора при БП пациенти в сравнение със здрави контроли (Tachibana et al., 1988; Jörg et al., 1987; Olivelli M et al., 1999). ССПП от фронтални отвеждания се приема като маркер за функционирането на кортико-субкортико-кортикалния кръг, който включва базалните ганглии, както и премоторната кора и допълнителните моторни полета. При БП пациенти особено в ранните стадии на заболяването се наблюдава тежко подтискане на фронталния отговор на сензорни стимули (Rossini et al., 1998). При изследване на коровите ССПП Росини и съавтори съобщават за редукция на амплитудата на фронталния N30 ССПП (при стимулация на н.медианус) при БП пациенти при нормална амплитуда на париеталния ССПП (Rossini et al., 1989; Rossini et al., 1993; Rossini et al., 1995). Редукцията на амплитудата на N30 е потвърдена в две последователни проучвания, като е наблюдава съответно в 69% и 71% от БП пациентите (Rossini et al., 1993; Rossini et al., 1995), подчертавайки полезността на оценката на намалението на амплитудното съотношение между фронталните и париеталните ССПП, като последният е запазен при пациентите. Други автори също съобщават за редукция на амплитудата на N30 при пациенти с напреднала БП в оф-фаза в сравнение с контролни лица (Olivelli M et al., 1999; Cheron G et al., 1994; Traversa R et al., 1995; de Mari M et al., 1995). Бостанджопулу и съавтори от своя страна не откриват разлика между латентностите на N30 ССПП при БП пациентите и

контролните лица. Те установяват обаче, че P20/N30 амплитудата е по-ниска при БП пациентите двустранно и N30/P40 амплитудата е по-ниска само от дясната страна. Авторите наблюдават и увеличаване на амплитудното съотношение P14-N20/P20-N30 при БП пациенти (Vostantjoroulou S_2000). Съществуват и проучвания обаче, които не установяват различия не само в латентностите, но и в амплитудата на фронталният N30 ССПП при пациенти с БП в сравнение с контролни лица (Huttunen et al., 1993; Onofrj et al., 1995).

2.3.3.1.ОСОБЕНОСТИ НА ТАКТИЛНАТА СЕТИВНОСТ ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

Съвременните проучвания изоставят традиционната представа, че болестта на Паркинсон (БП) е просто двигателно заболяване. Понастоящем се знае, че БП се асоциира с голям брой немоторни клинични черти, сред които и сетивна тактилна абнормност, като нарушения в двуточкова дискриминация и локализация на тактилният стимул (Schindlbeck et al., 2016; Schneider et al.,1986; Schneider et al.,1987). Sathian и колеги (Sathian et al.,1997) също така разкриват дефицити в тактилната пространствена сензитивност и груба дискриминация при БП пациенти.

Първоначалните изследвания на периферните нерви при БП пациенти са били нормални (Artieda et al., 1992), което води до предположението, че тези дефицити могат да идват от абнормна интеграция или организация на тактилната информация на мозъчно ниво. Предполага се, че тактилните дефицити при БП са резултат на нарушена функция на базалните ганглии (Juri et al., 2010), която отключва серия от промени в стриато-таламо-кортикалните кръгове и в крайна сметка причинява видими промени в активирането и връзките на мозъчната кора (Juri et al., 2010; Blandini et al., 2000; Obeso et al., 2000; Obeso et al., 2008). Това твърдение се подкрепя от няколко невроизобразяващи изследвания.

Ведер и колеги (Weder et al., 1999) установява, че усвояването на 6-[18F]-fluro-L-dopa е значително редуцирано в н. каудатус при БП по-време на тактилна дискриминация, което е тясно свързано с намаляване на дискриминационите функции. Ведер и колеги (Weder et al., 2000) установяват и значително намаление на регионалния мозъчен кръвен ток двустранно в сензорната и моторна кора. Бьокер и колеги (Boecker et al., 1999) също съобщават за редица хипоактивни мозъчни региони в БП пациенти при тактилна стимулация, включващи сензомоторна кора, префронтална кора, базални ганглии и задна цингуларна област. В сравнение с тези области ипсилатералната първична и асоциативна соматосензорна кора са хиперактивни. Предходните проучвания обаче са фокусирани основно върху пациенти с напреднал и късен стадий на заболяването. Као и колеги (Cao et al., 2011) от своя страна изследват промените в мозъчната активност и връзки при БП пациенти в начален стадий на заболяването по време на тактилна перцепция. Авторите откриват различни активационни модели и променени функционални връзки на пациентите, въпреки че не се установяват разлика в изпълнението им в сравнение с контролите. Това подсказва, че промените в мозъчните функции се появяват по-рано, отколкото тактилните симптоми при БП. Авторите установяват редукция на активността в редица сензорни и моторни области, които включват двустранна първична соматосензорна кора, ипсилатерално допълнително моторно поле, контралатерална премоторна кора и ипсилатерална парацентрална област. Тези области е установено, че са свързани с тактилна перцепция и дискриминация на мозъка (Hsiao et al., 1993; Bodegard et al., 2001; Bensmaia et al., 2008; Bensmaia et al., 2008), което точно отразява тактилните дефицити при БП. Као и колеги (Cao et al., 2011) установяват най-големи промени в допълнителното моторно поле, като тази област има по-малко функционални връзки с другите мозъчни региони при пациентите и следователно важността на мрежата е влошена. Авторите установяват връзка на тези промени с UPDRS оценката, показвайки по този начин

близка връзка на тези промени с тежестта на заболяването. Као и колеги посочват две възможни причини за дисфункция на допълнителното моторно поле при тактилна перцепция при пациенти с начална БП. Допълнителното моторно поле е значима част от соматосензорните кръгове. Тази област не само обменя сензорна информация със субкортикалните ядра, същите като базалните ганглии (Wiesendanger et al., 1986; Williams et al., 2002; Saint-Cyr et al., 2003; Nakano et al., 2000), но и директно се свързва с първичната и вторичната соматосензорната кора (Wiesendanger et al., 1986; Vogt et al., 1978). Това предполага, че сензорна информация, получена от горните региони, трябва да претърпи сложна преработка в допълнителното моторно поле преди по-нататъшното предаване на следващата станция. От тук следва, че намалените функционални връзки на допълнителното моторно поле при БП изглежда са свързани с нарушен информационен вход или преработка на тактилната информация. Второ, допълнителното моторно поле участва в сензомоторната интеграция (Penfield et al., 1951), която инициира и организира волевите движения в съответствие със сензорния стимул, получен отвън (Wiesendanger et al., 1986; Roland et al., 1987; Shima et al., 1998; Goldberg et al., 1985). Предишни проучвания върху здрави хора показват, че вниманието към соматосензорна стимулация е директно свързано с подготовката на двигателния акт, което активира допълнителното моторно поле (Galazky et al., 2009). В съответствие с тези данни дисфункцията на допълнителното моторно поле може би също е отражение на нарушен сензомоторен интегритет при БП пациенти. Установено е, че префронталната кора е хипоактивна при тактилна стимулация при напреднала БП (Boecker et al., 1999), докато при пациенти с ранна БП се наблюдава обратното - значителна по-висока префронтална активност (Cao et al., 2011; Kaasinen et al., 2001). Като една от най-сложните части на мозъка префронталната кора се свързва и с когнитивните функции (Miller et al., 2001). Стриатумът, както и церебелумът са близко свързани с префронталната кора, създавайки два

отделни кръга (стриато-префронтален кръг и церебело-префронтален кръг), които работят заедно в осъществяването на по-високи когнитивни задачи при хората и приматите (Saint-Cyr et al., 2003; Middleton et al., 1994; Kelly et al., 2003). Нещо повече - функциите на тези два кръга са близко свързани с допамина (Brozoski et al., 1979; Zgaljardic et al., 2003; Carbon et al., 2003), който се променя при БП. В съответствие с тези данни повишената активност и повишени връзки на префронталната кора със стриатум и церебелум вероятно отразява промените в тези субкортикално-кортикални кръгове, водещи до компенсации в ранния стадий. Една разумна интерпретация е, че пациентите включват когнитивни механизми, за да компенсират своите тактилни дефицити. С други думи, пациентите се нуждаят от по-голямо внимание или когнитивни усилия, за да възприемат и дискриминират стимулите отколкото здравите хора.

През последното десетилетие се обръща все по-голямо внимание и на възможното периферно-нервно засягане при БП на базата на наблюдаваната патология на тънките влакна като възможна присъща характеристика на заболяването (Nolano et al., 2008; Donadio et al., 2014; Doppler et al., 2014), както и на по-голямата поява на невропатия на дебелите влакна при БП пациенти на продължително лечение с L-Dopa (Toth et al., 2008; Toth et al., 2010; Rajabally et al., 2011; Ceravolo et al., 2013), при което се предполага възможно невротоксично влияние на L-Dopa. През 2017 година Нолано и колеги (Nolano et al., 2017) използват кожна биопсия при изследване на перифернонервното въвличане при БП пациенти с нормално неврофизиологично изследване. Авторите установяват патология както на тънките, така и на дебелите влакна при изследваните от тях новооткрити БП пациенти. Тези резултати предполагат според тях, че въвличането както на тънките влакна, така и на дебелите влакна е присъща характеристика на самото заболяване. При изследването на БП пациентите, които вече са на L-Dopa терапия, Нолано и колеги (Nolano et al., 2017) установяват, че въвличането само на дебелите влакна, но не и на тънките влакна, се влошава, което предполага

селективен невротоксичен ефект на L-Dopa върху дебелия влакна. Тези резултати са в съответствие и с друго наскоро проведено проучване, при което също се установяват сетивни симптоми и нарушение в тактилния и вибрационен усет и тактилната дискриминация при 2 от 3 новооткрити БП пациенти (Schindlbeck et al., 2016). Невропатия на дебелия влакна се съобщава и от други автори при 4,8% до 55% от БП пациенти, които са лекувани продължително с L-Dopa (Toth et al., 2008; Toth et al., 2010; Rajabally et al., 2011; Ceravolo et al., 2013). Невротоксичният ефект на L-Dopa се приема, че се дължи на натрупването на хомоцистеин и изчерването на витамин В6, В12 и фолат, което е обвързано с процеса на конвертиране на L-dopa в допамин (Rajabally et al., 2011). Нолано и колеги (Nolano et al., 2017) обръщат внимание, че сетивните дефицити могат да допринасят за инвалидизацията на пациентите и тяхното разпознаване може да е важно за прилагането на подходящи рехабилитационни стратегии, затова оценката на сетивните функции трябва да бъде включена в клиничната оценка на БП пациентите още в най-ранните стадии.

2.3.3.2. ОСОБЕНОСТИ НА БОЛКОВАТА СЕТИВНОСТ ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

През последните години все повече проучвания установяват значимо повишаване на болкова сетивност при БП пациентите. Обичайно провежданите в клиничната практика ССПП с електрическа стимулация не оценяват функцията на малките миелинизирани или немиелинизирани аферентации, пренасящи информацията за температура и болка. Селективна възбуда на влакната за болка и температура може да се получи чрез краткотрайни топлини импулси от CO₂ лазер приложен върху кожната повърхност. След прилагане на болковия стимул се наблюдава

основен негативен N2 потенциал, последван от позитивен P2 отговор с вертексен пик и латентност съответно от около 200 и 300 ms. Тези потенциали се приема, че се генерират от няколко мозъчни структури, свързани с преработката на болкова информация, включвайки цингуларната кора и инсулата. При проучване върху пациенти с БП Хара и колеги (Hara et al., 2013) установяват значимо по-ниски интерпикови амплитуди N1/P1 в сравнение с контролите, като тези промени корелират с продължителността на заболяването, Хоehn-Yahr стадия и UPDRS част III. Авторите не установяват значима промяна в N2/P2, но установяват корелации между промените в ССПП за болка и нарушенията в обонянето. Хара и колеги (Hara et al., 2013) предполагат, че този механизъм може да е свързан с въвличане на лимбичната система в патологичния процес при БП. При изследване на БП пациенти без болкова симптоматика Тинаци и колеги (Tinazzi et al., 2008) установяват абнормно ниска N2/P2 връх до връх амплитуда в сравнение с нормалните лица при нормални латентности на N2 и P2. Тези абнормности се запазват включително и след приложението на Л-Допа. Авторите предполагат, че наблюдаваните абнормности в преработката на ноцицептивната информация при БП пациенти без болкови оплаквания не зависят от клиничната изява на паркинсоновите моторни симптоми и не се влияят от допаминергична стимулация. При последващо сравнително проучване между новооткрити и на лечение БП пациенти и здрави контроли Тинаци и колеги (Tinazzi et al., 2009) установяват значимо по-ниски амплитуди на N2/P2 и значително по-висока оценка за болка двустранно при лекуваните БП пациенти в сравнение със здрави лица, докато при ново диагностицирани БП пациенти редуцията на амплитудата на N2/P2 и увеличаването на оценката за болка се наблюдава само едностранно в клинично засегнатата страна. Авторите предполагат на базата на тези резултати, че БП пациентите без болкови оплаквания имат абнормна ноцицептивна вход обработка, която може да е независима от клиничната изява на паркинсоновите моторни белези.

2.3.3.3. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СОМАТО-СЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С МОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

При изследване на връзката между промените в ССПП и моторните симптоми при БП редица автори изследват връзката между амплитудата на N30 ССПП и моторните изпълнение при БП, като обективен маркер за еволюцията на заболяването. Росини и съавтори (1989) предполагат, че ригидността и/или акинезията при БП пациентите може да бъде свързана с абнормностите в ССПП. Редица други автори от своя страна не установяват корелация между редукцията на N30 ССПП и клиничните параметри на заболяване и по-специално с моторните симптоми (Huttunen et al., 1993; Mauguiere et al., 1993; Onofrj et al., 1995; Bostantjopoulou et al., 2000). При напредналите БП пациенти с моторните флукутации е възможно провеждането на директно тест-ретест изследване на определени пациенти в он- и оф-периодите. "Он" периодите са получавани чрез подкожно инжектиране на апоморфин, които е агонист на D1 и D2 допаминовите рецептори. Ефектите на подкожното приложение на Апоморфин инжекции на амплитудата на фронталния N30 е противоречива. Някой автори установяват селективно амплитудно увеличаване на фронталния N30-P40 комплекс в асоциация с клинично подобрене след приложение на апоморфин при липса на съществен ефект върху париеталния P14-N20-P25 комплекс (Pierantozzi M et al., 1999; Rossini et al., 1993; Rossini et al., 1995; Cheron et al., 1994; Traversa R et al., 1995; de Mari M et al., 1995). Шерон и колеги също така установяват позитивна корелация между фронталния N30 инкремент и броя на оф-часовете през деня (Cheron et al., 1994). Авторите предполагат, че специфичната сензитивност към апоморфин на фронталния N30, може да

се интерпретира като физиологичен индекс на допаминергичния модулиращ контрол, упражняван на невроналните структури, въввлечени в генерирането на фронталния N30. Някои автори установяват също увеличаване на амплитудата на N30 заедно с подобрене на моторната активност при еднократен или хроничен прием на Л-Допа (Ulivelli M et al., 1999; Traversa R et al., 1995; Rossi L et al., 1985). Бостанджипулу и колеги (Bostantjopoulou et al., 2000) от своя страна установяват значително нарастване на амплитудите на P20-N30 и N30-P40 амплитудите след 6-дневна интервенозна апликация на Амантадин сулфалт при пациенти с напреднала БП. Пиерантоци и колеги (Pierantozzi et al., 1999) установяват връзка между N30 амплитудата и моторното изпълнение при БП пациенти лекувани с ДМС на вътрешния глобус палидум или субталамичното ядро. Тези автори съобщават, че по време на стимулацията N30 амплитудата нараства в корелация с позитивния ефект на моторните способности и обратно - при спиране на стимулацията N30 спада почти в паралел с клиничните симптоми. Други автори не наблюдават този ефект върху фронталния ССПП, въпреки че е наблюдаван отчетлив клиничен отговор (Mauguiere et al., 1993). В съответствие с тези последни негативни резултати остро и хронично приложение на L-DOPA и бромокриптин не модифицират ССПП при БП пациентите въпреки позитивните клинични ефекти (Onofrj et al., 1995). В това проучване обаче прави впечатление, че тежестта на заболяването при пациентите е различна, а това би могло да окаже влияние върху резултатите.

2.3.3.4. ВРЪЗКА НА КЪСОЛАТЕНТНИ СОМАТО-СЕНЗОРНИ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ С НЕМОТОРНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ПАРКИНСОН

Редица проучвания изследват възможните връзки между промените в ССПП и когнитивните нарушения. При проучвания върху пациенти ЛКН Иримахири и сътрудници (Irimajiri et al., 2007) установяват значително увеличаване на амплитудата на N20 ССПП при нелекувани пациенти в сравнение с лекувани с холинестеразни инхибитори ЛКН пациенти. Авторите приемат, че разликите в амплитудите на ССПП между нелекуваните и лекуваните ЛКН пациенти не се дължи на когнитивни различия, а по-скоро на холинестеразната терапия. N20 компонентът отразява първоначалния отговор на област 3b от соматосензорната кора (Allison, 1982), като се наблюдава нарастване на амплитудата при възрастни в сравнение с млади хора. (Desmedt and Cheron, 1981). Иримахири и сътрудници (Irimajiri et al., 2007) също така приемат, че увеличената амплитуда на кортикални N20 ССПП, установена при нелекувани ЛКН пациенти, отразява по-скоро промените в кортикалната реактивност към входящата соматосензорна аферентация отколкото промяна на перифернонервните функции, въпреки че е възможен перифернонервен дефицит при ЛКН. Животински модели показват, че ацетилхолинът може да модулира соматосензорния невронален отговор на аферентна стимулация (Metherate et al., 1988). Нуклеус базалис е източник на холинергичен вход за соматосензорната кора, като това ядро е също засегнато от дегенеративния процес при болест на Алцхаймер и ЛКН (Mesulam et al., 2004). Различията в N20 амплитудите при ЛКН (нелекувани ЛКН>лекувани) се наблюдават при различни интерстимулни интервали (ИСИ) (1500 ms и 500 ms), които предполагат, че невроналните механизми подлежащите холинестеразно индуцираните амплитудни промени не се засягат от честотата. В сравнение с N20 по-късните компоненти P30 и P50 показват амплитудни промени в ИСИ за нелекуваните ЛКН (1500 ms ИСИ>50 ms ИСИ), но не и за лекуваните ЛКН (1500 ms=500 ms ИСИ), което предполага, че холинестеразното лечение подпомага нормализирането на кортикалните процеси с относително дълги функции на възстановяване. Способностите на холинестеразните инхибитори да „нормализират“

соматосензорната кора при ЛКН могат да се свържат с увеличаване на наличността на ацетилхолина, който модулира глутамат-индуцираната кортикална сензорна възбудимост (Metherate et al., 2004). Повишеният отговор на соматосензорната кора се наблюдава рано в хода на ЛКН (ЛКН със засягане в една когнитивна област). Редица автори предполагат, че промените в сензорните кортикални функции, установени в най-ранния стадий на ЛКН, може да доведат до промяна в сензорните или моторните функции както при ЛКН (Dick et al., 2003; Kluger et al., 1997), така и при деменция (Goldman et al., 1999; Pettersson et al., 2005). В заключение проучванията при ЛКН сочат, че кортикалните ССПП (N20) при стимулация на н.медианус са със значимо по-голяма амплитуда при нелекувани амнестичен подтип ЛКН в сравнение с лекуваните ЛКН пациенти. Резултатите предполагат, че засягането на соматосензорната кора е налице още в ранните стадии на ЛКН и е чувствително на модулация от холинергична терапия. При проучване върху недементни и недепресивни БП пациенти и контролни здрави лица Бостанджипулу и колеги (Bostantjopoulou et al., 2000) изследват възможната връзка на промените в ССПП с резултатите от няколко когнитивни теста. Авторите установяват при БП пациентите значима позитивна връзка само между дясната P20-N30 амплитуда и Raven's Colored Progressive Matrices, като не установяват връзка на промените в ССПП и Non-Verbal Intelligence тест и Wisconsin Card Sorting Test.

При проучване върху дементни пациенти с болест на Алцхаймер и БП пациенти с деменция Ито не установява промяна в ССПП и при двете групи дементни пациенти (Ito J, 1994). При сравнителни проучвания между БП пациенти с и без деменция някои автори не установяват разлика в централното проводно време (т.е. P14-N20 латентност) между пациенти с и без деменция (Tachibana H, 1989), докато други установяват значима обратна връзка между MMSE и N19, P22 ССПП, т.е. при по-ниски стойности

на MMSE са налице и значимо по-големи латентности в N19 и P22 в ССПП (при изследване от н.перонеус постериор) (Chia LG,1995).

През последните години в светлината на новите данни за ранното перифернонервно засягане на нервната система и вероятната токсичност на Л-Доба се обръща внимание върху изследването на периферното и централно провеждане до сензорната кора при БП пациенти. Някои автори съобщават за удължени латентности на N13 и N20 ССПП при стимулация на н.меданус при БП пациенти (Al-Bunyan MA_2000). Бове и колеги (Bove et al., 2017) при 6-месечно проспективно изследване на 8 пациенти на лечение с Лвеодоба-Карбидоба интестинален гел установяват значимо нарастване на централното проводно време на ССПП, но само при стимулация на н.тибиалис, а не и при стимулация от н.меданус, като авторите също така не съобщават за значими промени в периферното провеждане и при двата типа на стимулация.

1.4. Изводи от обзора на литературата

1. Есенциалният тремор е сред най-често срещаните неврологични заболявания, като установената болестност от ЕТ е между 4,0% и 5,6% сред индивидите на възраст над 40 години и над 9,0% при индивиди над 60-годишна възраст, като се установява постепенно нарастване на честотата с възрастта.
2. Установява се, че 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.
3. Проведени през последните години проучвания сочат честота на ЕТ-ЛКН до 50% и на ЕТ-Д около 10%, като се наблюдава до 7 пъти по-бърза скорост на влошаване в когнитивното функциониране при пациентите с ЕТ в сравнение със съответстващи по възраст контролни лица без това заболяване.
4. 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.
5. 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:
- 5.1. Липсата на утвърдени специфични диагностични критерии за леко когнитивно нарушение и деменция.
 - 5.2. Използването в голяма част от случаите само на недостатъчно сензитивни скали за глобална оценка като MMSE.
6. 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:
- 6.1. 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.
 - 6.2. 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.
7. 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.

8. 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.
9. Болестта на Паркинсон (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.
10. 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 по-точно диагностициране на пациентите с ранна и напреднала БП. Това от своя страна предоставя добра възможност за търсенето на допълнително обективни клинични, невроизобразяващи и неврофизиологични прогностични маркери за заболяването.

11. Резултатите от обзора на литературата, макар и противоречиви насочват, че някои клинични, невроизобразяващи (^{123}I -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.
12. 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 предполагаме 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 предполагаме 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).

При всички болни е снета подробна анамнеза за настоящото страдание, както и за минали заболявания. Провеждано е щателно изследване на соматичния и неврологичен статус. Прилагани са и подробни лабораторни изследвания на кръв и урина, както и невроизобразяващи изследвания (КТ и/или МРТ) с цел изключване на други причини за паркинсонизъм, тремор и когнитивни нарушения.

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 обгрижвачи. Относителният принос на двигателните спрямо когнитивните нарушения върху изпълненията на ежедневните дейности се определя от изследващия 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 (Petrova M., Traykov L., 2015).

При всички участници в проучването са прилагани и следните скринингови скали за оценка на общ когнитивен капацитет: Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) и Mini Mental Parkinson (MMP) (Mahieux F et al., 1995).

MMSE дава най-обща информация за липсата или наличието на когнитивни промени, за степента на нарушението и позволява количествена преценка на състоянието при динамично наблюдение. Тестът се състои от 30 въпроса, включващи ориентация за време и място, памет (заучаване на три думи и припомнянето им), аритметични способности или внимание, реч и конструктивен праксис. Всеки верен отговор се оценява с една точка. Байлес и сътрудници предлагат следните прагови стойности за дефиниране на подгрупите пациенти: пациенти с интактна когниция – оценка от ≥ 27 , пациенти с възможно когнитивно нарушение или деменция – резултати между 24 и 26, и такива с деменция – с $MMSE \leq 23$ (Bayles KA et al, 1996).

Mini-Mental Parkinson Examination (MMP) е скринингова скала за оценка на когнитивните нарушения при болест на Паркинсон,

съответстваща на MMSE и специално разработена за този вид проучвания. Тази скала е съставена от 7 секции (общ сбор от 32 точки): ориентация за време и място, зрителна регистрация, смятане, зрително припомняне, кръстосана флуидност, превключване и сходства. Предварителни проучвания посочват като норма резултати от 29 до 32, от 28 до 24 като белег на леки или умерени когнитивни нарушения и стойности от 23 и надолу като белег за тежки когнитивни нарушения (Mahieux F et al., 1998).

С цел класиране на пациентите в една от предвидените за проучването групи е използвана диагностична невропсихологична батерия – Mattis Dementia Rating Scale (Mattis S, 1976). Тази батерия е съставена от пет подтеста за изследване на следните когнитивни области: внимание, екзекутивни функции (инициация и концептуализация), памет и конструктивен праксис. Максималната оценка е 144.

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 краткосрочна и дългосрочна памет (със свободно и подпомогнато припомняне), внимание, реч, праксис, зрително-пространствени и екзекутивни функции.

.1.3.1. Изследване на внимание

В проучването са включени тестове за изследване на насочено и разпределено внимание. Насоченото селективно внимание се изследва с

цифровия обхват в обратен ред (digit span – backward) и Trail Making Test част А (ТМТ-А).

При цифровия обхват в обратен ред изследваното лице трябва да повтаря поредици от постепенно нарастващи по брой цифрови редици в обратен на съобщавания от изследващия ред. Изследването се провежда с две различни, серии като се започва с две цифри. Резултатът е равен на броя на цифрите в последната правилно възпроизведена цифрова редица. За нормален се приема обхват от 5 ± 1 цифри в зависимост от възрастта и образователния ценз. Обхват от 3 се приема за гранична стойност, а 2 е белег за патология.

ТМТ (Reitan, 1958) е съставен от две части (А и Б). Част Б от теста ще бъде описана в параграфа за екзекутивни функции. ТМТ-А се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой) с вписани във всяко от тях цифри. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета, като се следи последователността на вписаните цифри. Най-често отчитаните показатели са броят грешки и времето за изпълнение.

За изследване на разпределеното селективно внимание широко приложение са намерили ТМТ-Б и Stroop test (Golden, 1978; Bench et al., 1993).

Stroop test е съставен от три части, които се изпълняват поотделно на три различни листа хартия. В първата част изследваното лице трябва да чете на глас имената на цветовете, написани с черно мастило. Втората част представлява поредица от еднотипни знаци (например кръстчета), изписани с различно по цвят мастило. Изискването е да се съобщава последователно цвета на мастилото, с което са изписани различните поредици. В третата част имената на цветовете са изписани с различно по цвят мастило. Изискването е да се съобщи цвета на мастилото, с което са изписани думите, а не да се четат самите имена. Отчитат се броят верни отговори в трите части за период от 45 сек. В норма се установява

забавяне в изпълнението на третата част, съпроводено с някои грешки, предимно в началото.

1.3.2. Изследване на езекутивни функции

Езекутивните функции обхващат когнитивни процеси, необходими за изпълнението на следните задачи: изработване на план; взимане на решения; преценка и автоперцепция (Tranel et al., 1994; Burgess, Shallice, 1996). При променящите се условия на средата езекутивните функции осигуряват адекватни, нерутинни отговори чрез селекция, организация и мониториране на двигателните и поведенчески програми. Езекутивните функции в настоящото проучване са изследвани с: Trail Making Test част В (TMT-B), Modified Card Sorting Test (MCST), Stroop test (виж параграфа за Вниманиe).

За изследване на способността за изготвяне на стратегия и контролиране на отделните ѝ етапи, както и за алтерниране между два патерна от символи, широко приложение е намерил TMT-B. Той се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой) с вписани във всяко от тях цифри или букви. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета, като се редуват букви и цифри. Започва се с цифрата 1, която се свързва с А, след това А се свързва с 2, 2 с Б, и така до 13. Най-често отчитаните показатели са броят грешки и времето за изпълнение. С нарастване на възрастта успеваемостта се снижава.

Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976) се прилага за оценка на способностите за формиране на концепции, изготвянето на план и на степента за превключване от един план към друг. Изследваното лице получава колода от 48 карти, на които са изобразени от един до четири символа (триъгълник, звезда, кръст или кръг), оцветени в един от следните четири цвята: червен, син, зелен или жълт. Задачата е всяка

нова карта да се постави под една от четирите ключови карти според критерий, който лицето трябва само да отгатне според отговорите на изследващия ("правилно" или "неправилно"). След 6 поредни правилни сортирания изследващият променя принципа на сортиране, а изследваното лице бива информирано, че трябва да открие нов критерий, по който да започне да сортира картите. Изследването започва обикновено с критерия цвят, след това се превключва на форма, после на брой, а накрая отново на цвят. Отчитат се броят на правилно разпознатите критерии (максимално 6) и на персеверативните грешки. Според оригиналните инструкции за оценка за персеверация се приема отговор, при който лицето продължава да сортира картите по предшестващия критерий, след като е оповестена промяната му, или в случаите, при които лицето продължава да сортира картите по един и същ неправилен принцип.

Поради факта, че голям брой от тестовете за внимание дават информация и за различни аспекти на екзекутивните функции, в настоящото проучването тези две области са изследвани съвместно, а не поотделно.

1.3.3 Изследване на памет

Както стана ясно в обзорната част, от многобройните концепции за организация на паметта ние ще се придържаме към модела, предложен от Тълвинг, според който съществуват пет отделни паметови системи: КСП, епизодична памет, семантична памет, процедурална памет и система за перцептивно представяне (Tulving, 1991).

Паметово нарушение или амнестичен синдром според дефиницията, предложена в четвъртата редакция на Диагностичното и статистическо ръководство (APA, 1994), представлява неспособността за заучаване на нова информация и неспособността за припомняне на стари знания. Тази дефиниция подсказва, че невропсихологичното изследване, необходимо за определяне наличието на амнестичен синдром, би трябвало да включва

тестове за изследване на КСП и на епизодична и семантична дългосрочна памет.

Краткосрочна памет (КСП)

За изследване на вербалната КСП най-бърз и лесен за приложение е тестът за цифров обхват в прав ред (digit span – forward), който е част от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1955). При цифровия обхват в прав ред изследваното лице трябва да повтаря поредици от постепенно нарастващи по брой цифрови редици в реда, съобщаван от изследващия. За нормален се приема обхват от 6 ± 1 цифри. Въпреки че резултатът се влияе от възрастта и образователния ценз, 4 е окончателна гранична стойност или в много случаи дори белег за патология, а 3 във всички случаи е признак за нарушение в КСП. Цифровият обхват в прав ред е особено чувствителен тест при огнищни лезии в лява хемисфера или в челните дялове и подкоровите структури.

Епизодична дългосрочна памет (ДСП)

Нарушенията в епизодичната ДСП се проверяват чрез тестове за свободно припомняне и/или тестове за разпознаване. В настоящото проучване епизодичната памет е изследвана с Free and Cued Selective Remining Test (FCSRT, Buschke, 1984) чрез изследване на свободното припомняне (непосредствено и отдалечено), улесненото припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаване.

На изследваното лице се представят 16 думи, принадлежащи към 16 различни семантични категории (цвете, дреха, зеленчук и др.). Целта в процеса на заучаване е, изследваният да свърже в съзнанието си всяка дума със съответната категория, към която принадлежи. Във фазата на припомняне за всички неприпомнени свободно думи изследваният се улеснява чрез съобщаване на съответната категория. Желателно е

провеждането на няколко опита. След около 30 минути (точното време не е от значение), през което лицето изпълнява невербални задачи, отново се отчита броят на достъпните за припомняне думи. За изследване на епизодичната памет се използва и разпознаване, при което списъкът от заучаваните думи се примесва със същия брой, семантично добре балансирани разсейващи думи. Лицето отговаря с "да", ако думата му е била представяна до момента, и с "не", ако я вижда за първи път. От всички показатели най-широко използваните са: свободното припомняне (непосредствено и отдалечено), улесненото припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разбирането.

Бърз скринингов метод за изследване на семантична памет е вербалната флуидност (вж. Реч).

1.3.4. Изследване на реч

Базирайки се на данните от литературата в проучването за изследване на тази област на когницията са използвани два теста за вербална флуидност и тест за назоваване.

За изследване на вербалната флуидност се използват категориална (семантична) и литерална вербална флуидност (Lezak MD., 1995). С литералната вербална флуидност могат да бъдат изследвани капацитетът за изработване на стратегии и поддържането на вече изработена програма от дейности до крайното постигане на целта. Изискването е, изследваното лице да назове колкото е възможно повече думи, започващи с една и съща буква, за определен период от време. Резултатът е равен на сумата от приемливи названия за 1 минута. Успеваемостта е малко по-ниска отколкото при категориалната флуидност, като за 1 минута е нормално да бъдат назовани 15 думи. Резултат по-нисък от 10 се счита за патологичен.

При категориалната вербална флуидност изследваното лице трябва да назове колкото е възможно повече думи от дадена категория. Най-често

са използвани категориите животни, плодове, зеленчуци или хранителни стоки. Резултатът е сумата от приемливи названия за 1 минута.

Способността за назоваване е изследвана със съкратената версия на Boston Naming Test (BNT) (Kaplan et al., 1978), който се състои от 15 нарисувани предмета (легло, дърво, молив и др.), които трябва да бъдат назовани от изследваното лице, като те се представят с постепенно нарастваща трудност (думи с по-честа и по-рядка употреба). При необходимост се позволява помощ от изследващия с обяснение на функцията на представения предмет (напр. "Това е нещо, което се използва за писане"). Отчита се броят на правилно назованите предмети от рисунките.

1.3.5. Изследване на конструктивен праксис и зрительно-пространствени функции

Конструктивните способности са сложна когнитивна функция, за чието реализиране са необходими съхранена перцепция на елементи от екстраперсоналното пространство и зрительно-двигателната интеграция. В настоящото проучване са използвани два теста. В първия се изследва копиране на дву- и триизмерни фигури (кръг, ромб, два пресечени правоъгълника и куб) (Morris et al., 1989). Правилното копиране на всеки елемент от фигурата се оценява с максимум от 2 или 4 точки (макс. резултат 11 точки). При втория тест се оценява самостоятелно фигурата за конструктивен праксис от MMSE (два пресечени пентагона) (Bourke et al., 1995). Оценката се осъществява по скала от 0 до 6, като по-високият резултат означава по-добро изпълнение.

Един от най-често използваните тестове за оценка на зрительно-пространствените функции е Clock Drawing Test (Sunderland T et al., 1989). Оценката на изпълнението се провежда по 10-степенна скала. По-високите резултати са белег за по-добро изпълнение. Нормалното изпълнение на

теста зависи в значителна степен от вниманието, зрительно-пространствените и екзекутивните способности.

1.4. Скали оценка на други неоторни симптоми и качество на живот

Скалата PDQ 39 се състои от 39 твърдения. Въпросите са групирани в 8 подскали в зависимост от близостта им по съдържание и характеризират определени области, свързани с всекидневния живот на пациентите. Пациентът по собствена преценка оценява всяко твърдение ("никога не се е случвало", "рядко", "понякога", "често" и "винаги или изобщо не мога"), като отбелязва само един отговор. Отговорите са от 0-4 (0-"никога не се е случвало" до 4- "винаги или изобщо не мога"). Високите стойности от скалата отговарят на ниско качество на живот. Скалата е преведена на български език и валидизирана (Тодорова А, Миланов И, 2005).

Скалата за неоторните симптоми (NMSS) се състои от 30 елемента, които са групирани в девет области: сърдечно-съдова (2 въпроса), сън/умора (4 въпроса), настроение/апатия (6 въпроса), перцептивни проблеми/халюцинации (3 въпроса), внимание/памет (3 въпроса), гастроинтестинален тракт (3 въпроса), уринарна функция (3 въпроса), сексуална функция (2 въпроса) и други (4 въпроса). Резултатът за всеки елемент се базира на кратно на тежест (от 0 до 3) и честота (от 1 до 4). По този начин скалата може да улови, както симптоми, които са тежки, но сравнително редки (например халюцинации), така и симптоми, които са по-леки, но постоянни (напр. запек, умора или понижено настроение). Срокът на изява на симптомите е за последния месец преди оценяването, като по-високия резултат означава по-голяма честота и/или тежест на нарушенията в съответната изследвана област или общо за всички изследвани неоторни симптоми от скалата при общата оценка.

Geriatric Depression Scale (GDS) е скала за самооценка, съставена от 15 въпроса, на които изследваният отговаря с "да" или "не". Оценка съответно от 1 до 15, като по-големият резултат е показател за по-тежка депресивна симптоматика. Тази версия на скалата е препоръчана при наскоро проведено изследване като добър скринингов инструмент за оценка на депресия при пациенти с болест на Паркинсон. Прагова стойност от 4/15 е показала добра сензитивност и специфичност при отделянето на пациентите с депресия от тези без депресия (Weintraub D et al., 2006).

Beck Depression Inventory II се състои от 21 въпроса, всеки от които отразява специфичен симптом за хората в депресия. Всеки въпрос има 4 възможни отговора, ранжирани по тежестта на депресията, по-високите резултати показват по-тежки депресивни симптоми (0-9 - норма; 10-19 - лека депресия, 20-29 - умерена депресия, 30-36 - тежка депресия).

Epworth sleepiness scale - Скалата за сънливост на Epworth се използва широко в областта на медицината на съня като субективна мярка за дневна сънливост на пациенти. Тестът е списък от осем ситуации, в които се оценява склонността на пациенти да заспи по скалата от 0 - без шанс да задрямване, до 3 - висок шанс да задрямване. Общият резултат се базира на скала от 0 до 24, като по-висок резултат показва по-голяма склонност към заспиване.

Скала за апатия - Скалата за Апатия (АС) се състои от 14 елементи, изразени като въпроси, на които пациентът трябва да отговори с 1 от 4-рите дадени отговора (съвсем не, малко, донякъде или много). Скалата е разработен специално за пациенти с БП, като представлява съкратена и модифицирана версия на Apathy evaluation scale. Скалата за апатия е разработена за пациенти с БП, но също е била използвана при пациенти с инсулт и болест на Алцхаймер (Starkstein SE,, et al., 1992). АС се препоръчва за скрининг и оценка на тежестта на апатията при БП пациенти. Предвид

използването му при пациенти с болест на Алцхаймер, тя вероятно може да се използва не само при недементни, но при пациенти с лека деменция (Leentjens AF et al., 2008).

1.5. Скали за оценка на моторните симптоми

1.5.1. Скали за оценка на моторните симптоми при пациентите с есенциален тремор

The Fahn-Tolosa-Marin скалата съдържа за оценка на амплитудата на тремор в покой, постурален и кинетичен/интенционен тремор на конкретни анатомични области (част А); тремор при писане, рисуване и наливане (част В); ежедневни дейности (част С) и глобални оценки от пациенти и изпитващия, като всеки елемент е оценен по скалата от 0 до 4. Основните разлики в първоначалната и преработената версия на тази скала са (1) оценката на ортостатичен тремор (тремор на тялото и долни крайници в прав стоеж), (2) оценява въздействието на тремора върху социалните дейности и (3) определя силен тремор на крайниците, който е > 4 cm, а не > 2 cm. Тази скала изпълнява критериите за препоръчителна скала при оценката на тежестта на тремора, тъй като е била използвана в множество изследвания на тремор и е показала добри общи клинични свойства (Elbe R et al., 2013).

1.5.2. Скали за оценка на моторните симптоми при пациентите с паркинсонизъм

Тежестта на паркинсонизма при пациентите се оценява чрез Моторната подскала на Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

(Fahn S et al., 1987) и скалата на Hoehn & Yahr за оценка стадия на заболяването (Hoehn MM, Yahr MD, 1967).

Моторната подскала на UPDRS се състои от 14 точки, при които се оценяват говорът, мимиката, треморът, брадикинезията, ригидността, позата, походката и постуралната стабилност. Всеки симптом се оценява по четиристепенна скала от 0 – липса до 4 – максимална изразеност. Максималният общ сбор на тази подскала е 108. Отделни точки от тази скала са използвани при определяне на преобладаващия моторен подтип.

За определянето на подтипа на преобладаващите моторни симптоми съответно тремор доминантен (TD), постурална нестабилност и нарушения в походката (PIGD) или междинен (ID) (Jankovic J et al., 1990) се използват отделни точки от подskalите за оценка на ежедневни дейности и моторната подскала на UPDRS. Преобладаващият моторен модел се определя, като средният треморен сбор се раздели на този, получен за постуралната нестабилност и нарушенията в походката. При стойност над 1,5 се определя, че пациентът има TD моторен подтип, при стойност под 1, че се касае за PIGD подтип и при стойност между 1 и 1,5 се определя като ID подтип.

За оценка на отделните моторни симптоми се използват съответстващите точки от моторната подскала на UPDRS. Индивидуалните резултати за екстрапирамидните белези варират от 0 до 4, а по-високите резултати представляват по-голямо увреждане. Отбелязани са както честотата и/или тежестта на ЕПС.

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 ^{123}I -IOFLUPANE SPECT включва визуална и полуколичествена оценка на натрупването на радиофармацевтка 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 "Neuropack μ MEB-9102/9104 Nihon Kohden".

За п-ЗПП е използван шахматен патерн с честота на реверзията 1 Hz, нискочестотен филтър - 1 Hz, високочестотен филтър - 100 Hz, лентовиден филтър - 50 Hz. Прилагана е последователна монокулярна фовеоларна (15') ретинална стимулация. Епохата на анализ е 500 msec. Проведени са 100 усреднявания при всяко изследване. Прилагани са по две еднакви стимулации за прецизна повторяемост на вълновите компоненти. Анализирани са латентност на P100 и амплитудите на N75/P100, P100/N145 за всяко око поотделно при позиция на активния електрод на Oz (по международната система 10-20) и общо за двете очи, както и латентност на P100 и амплитудите на N75/P100, P100/N145 за всяка хемисфера поотделно при позиция на активния електрод на O1 или съответно O2 (по международна система 10-20).

При мсСПП стимулацията е с алтерниращ клик с продължителност 100 μ sec, честота на стимулация 10 Hz, интензитет 90 dB nHL и маскиращ шум на контралатералното ухо от 60 dB. Филтърна лента: 200 Hz-2000 Hz, епоха на анализ-10 msec. Извършени са 2000 усреднявания при всяка стимулация. Прилагани са по две еднакви стимулации за прецизна повторяемост на вълновите компоненти. Анализирани са латентностите на I, III и V вълна и интерпиковите интервали на I-III и III-V вълна при същестранна моноаурална стимулация.

При ССПП от n. medianus са спазени следните изисквания съгласно консенсуса на американската асоциация по клинична неврофизиология и съгласно европейския стандарт за ССПП: епоха на анализ - 60msec, филтърна лента: 20Hz - 2000Hz, честота на стимулация- 5Hz, продължителност на стимула – 0,2msec. Последователно е извършвана стимулация на n. medianus отляво и отдясно, като броят на подаваните стимули е 500. Прилагани са по две еднакви стимулации за прецизна повторяемост на вълновите компоненти. За подходящ интензитет на стимула се приема нивото mA, при което се появява видимо потрепване на палеца. Анализирани са латентните времена на Erb (N9), N13, P14, N20, P25, както и интерпиков интервал N13-N20 и амплитуда P14/N20 за всяка страна поотделно.

Данните от п-ЗПП, мсСПП и ССПП при БП пациентите са допълнително групирани на ипсилатерална и контралатерална на клинично по-изявената страна и са сравнени със средната от двете страни на контролните лица. Подобен подход е използван и от други автори при анализ на предизвиканите потенциали при БП (Shalash et al., 2017).

При изследване на късолатентните предизвикани потенциали са изключени ЕТ и БП пациенти и контролни лица с установени зрителни или слухови нарушения, както и лица с други заболявания, при които биха могли да се развият свързани полиневритни увреди, като например захарен диабет.

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 χ^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.

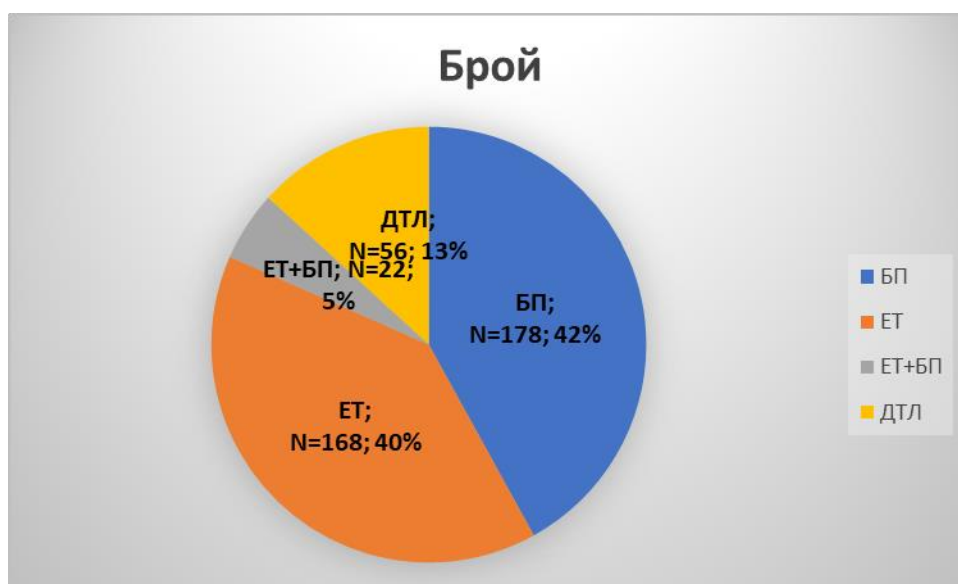
Коефициентите на корелация на Pearson бяха изчислени при определени групи ЕТ пациенти между някои невропсихологични тестове и общата оценка на TRS.

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 флукутации невропсихологичното изследване е проведено в оп фазата (обичайно около 1 час след приема на антипаркинсонова терапия). Нито един от пациентите с флукутация 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.

Някои демографски и клинични характеристики на всички включени в проучването пациенти са представени на таблица 1. 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).

Резултатите от всички 168 ЕТ пациенти са включени при различните анализи в глава „Собствени проучвания“, изследващи потенциални клинични и невропсихологични маркери за диагноза и прогноза на когнитивните нарушения при есенциален тремор.

Таблица 1: Демографски и клинични характеристики на основните групи пациенти, участващи в раздел "Собствени проучвания"

| | БП (n=178) | ЕТ (n=168) | ЕТ+БП (n=22) | ДТЛ (n=56) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Възраст на начало | 55,2 (10,6) | 60,8(9,5) | 59,4 (10,9) | 67,8(6,6) |
| Продълж. заболяването | 5,5 (5,4) | 9,7(9,6) | 7,3 (4,1) | 2,5(1,4) |
| Актуална възраст | 61,7 (10,0) | 70,2(5,5) | 65,7 (11,2) | 70,3(6,6) |
| Образование | 14,3 (3,1) | 13,4 (2,7) | 14,3 (2,8) | 13,2(3,7) |
| MMSE | 27,3 (1,9) | 27,6 (1,3) | 27,7 (1,7) | 23,5(3,1) |
| H&Y | 2,5 (0,8) | - | 2,0 (0,4) | 2,4(0,6) |

БП - болест на Паркинсон; ЕТ – Есенциален тремор; ЕТ+БП – Есенциален тремор с болест на Паркинсон; ДТЛ – Деменция с телца на Леви; MMSE –

Mini Mental State Examination; H&Y = Hoehn & Yahr стадия. Данните са средно аритметични (SD).

На фигура 2 са представени групите ЕТ пациенти, участващи в първата част на настоящия дисертационен труд.



Фигура 2: Разпределение на групите пациенти в част 1 от главата "Собствени проучвания".

Според тежестта на когнитивния дефицит ЕТ пациентите биват разделени на когнитивно интактни ЕТ (ЕТ-Н), ЕТ с леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) и ЕТ с деменция (ЕТ-Д). С оглед предполагаемото влияние на депресията върху когнитивните функции при групите недементни ЕТ пациенти те са разделени в самото начало на три големи подгрупи - такива с депресия, с апатия (без депресия) и такива без депресия и/или апатия.

Наличието на депресия се определя на базата на полуструктурирано интервю и резултатите от скалата на Беck за оценка на депресията (Beck Depression Inventory- BDI-II), като е използвана прагова стойност от 9/63.

Всички пациенти в това проучване с оценка над 9 по BDI-II са допълнително консултирани с психиатър.

Наличието на апатия се определя на базата на резултатите от скалата за апатия (Apathy scale-AS), като е използвана прагова стойност от ≥ 14 .

На базата на тези допълнителни критерии групите недементни пациенти с ЕТ сформират следните подгрупи:

1) ЕТ група - включва общо 90 недементни ЕТ (с и без ЛКН) пациенти без депресия и/или апатия;

2) депЕТ група – включва общо 40 недементни ЕТ пациенти с данни за депресия;

3) БП+А група – включва общо 16 недементни ЕТ пациенти с данни за апатия, но без депресия.

Разпределението на болните по възраст, образователен ценз, тежест на общия когнитивен дефицит и стадий на заболяването е представено на таблица 2.

Данните от двете групи пациенти с депресия и с апатия (без депресия) (депЕТ и ЕТ+А) са използвани съответно само в части 3 и 4 на глава "Собствени проучвания".

Клиничните характеристики на всяка една от групите е представена в съответния параграф на главата "Собствени проучвания".

Таблица 2: Характеристики на включените групи

| | ЕТ (n=90) | депЕТ (n=40) | ЕТ+А (n=16) | ЕТ-Д (n=22) |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Възраст на начало | 60,9(8,5) | 54,6 (14,9) | 51,9 (16,5) | 60,3 (12,3) |
| Продължителност | 9,1(9,9) | 11,9 (11,9) | 15,0 (10,5) | 11,5 (8,8) |
| Актуална възраст | 69,7(5,0) | 66,3 (6,2) | 66,1 (8,7) | 71,7 (6,9) |
| Образование | 14,1 (2,7) | 13,2 (2,8) | 12,5 (3,0) | 11,6 (1,7) |
| MMSE | 28,0 (1,1) | 28,1 (1,0) | 28,0 (0,8) | 26,2 (1,4) |
| TRS | 28,4 (12,1) | 32,4 (14,2) | 38,9(11,6) | 35,8 (14,0) |

ЕТ = Есенциален тремор без деменция и без депресивни симптоми+/-апатия; депЕТ = Есенциален тремор без деменция с депресивни симптоми; ЕТ+А = Есенциален тремор без деменция и без депресивни симптоми с апатия; ЕТ-Д = Есенциален тремор с деменция; MMSE – Mini Mental State Examination; TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale. Данните са средно аритметични (SD).

При анализите на потенциалните невроизобразяващи, неврофизиологични и невропсихологични маркери за диференциална диагноза и прогноза на болест на Паркинсон и сродни заболявания от

главата "Собствените проучвания" са включени резултатите от всички 56 пациенти с деменция с телца на Леви, всички 22 пациенти с есенциален тремор и болест на Паркинсон (ЕТ+БП), както и 103 пациенти с болест на Паркинсон (76 недементни БП и 27 БП с много лека деменция) и 24 от недементните ЕТ пациенти (участвали при анализите на когнитивните нарушения при ЕТ в предходните части на глава „Собствени проучвания“).

На фигура 3 са представени групите пациенти участващи във втората част на настоящия дисертационен труд.



Фигура 3: Разпределение на групите пациенти в част 2 от главата "Собствени проучвания".

Демографските и клиничните характеристики на включените в част 2 от главата "Собствени проучвания" пациенти са представени на таблица 3.

Таблица 3: Демографски и клинични характеристики на включените групи

| | БП (n=103) | ЕТ (n=24) | ЕТ+БП (n=22) | ДТЛ (n=56) |
|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Възраст на начало | 54,5(11,7) | 53,9(16,5) | 59,4 (10,9) | 67,8(6,6) |
| Продълж. на заболяв. | 5,5 (5,3) | 8,1 (10,9) | 7,3 (4,1) | 2,5(1,4) |
| Актуална възраст | 60,5(11,2) | 62,3 (10,5) | 65,7 (11,2) | 70,3(6,6) |
| Образование | 14,4 (3,2) | | 14,3 (2,8) | 13,2(3,7) |
| MMSE | 27,3 (2,1) | 27,9 (1,4) | 27,7 (1,7) | 23,5(3,1) |
| H&Y | 2,4 (0,8) | - | 2,0 (0,4) | 2,4(0,6) |

БП - болест на Паркинсон; ЕТ – Есенциален тремор; ЕТ+БП – Есенциален тремор с болест на Паркинсон; ДТЛ – Деменция с телца на Леви; MMSE – Mini Mental State Examination; H&Y = Hoehn & Yahr стадия. Данните са средно аритметични (SD).

В тази част на проучването участват общо 56 ДТЛ пациенти, като общо 28 ДТЛ пациенти са с много лека деменция и другите 28 с лека към умерена ДТЛ. Двадесет и пет от ДТЛ пациентите с много лека деменция (участващи в оценката на невропсихологичните маркери) са имали вероятна ДТЛ според консенсус критериите към момента на тестване, т.е. са имали поне една основна характеристика в допълнение към паркинсонизма: зрителни

халюцинации (4 пациенти), когнитивни флукуации (11 пациенти), зрителни халюцинации и когнитивни флукуации (6 пациенти) или паркинсонизъм и една допълнителна черта (4 пациенти). Останалите трима ДТЛ пациенти са били с диагноза възможна ДТЛ (т.е. паркинсонизъм и лека деменция) при първоначална оценка, но са развили зрителни халюцинации и когнитивни флукуации през първата година след базовата оценка (Petrova et al., 2015).

Всички ДТЛ пациенти с лека и умерена деменция са покрили консенсусните критерии за вероятна ДТЛ в момента на тестване (три основни характеристики са имали 12 пациенти и две основни характеристики 16 пациенти).

При изследване на потенциалните неврофизиологични маркери за ранна диагноза и прогноза на БП и ЕТ от главата "Собствени проучвания" са включени резултатите от 86 БП пациенти и 21 от ЕТ пациентите участващи в част 1. При 33 от БП пациентите са проведени и трите вида предизвикани потенциали (п-ЗПП, мсСПП и ССПП), при други 37 БП пациенти са проведени два от видовете предизвикани потенциали и при останалите 16 пациенти - само един от видовете предизвикани потенциали. При 11 от БП пациентите е проведена допълнително ¹²³I-IOFLUPANE еднофотонната емисионна томография (DATSCAN) и резултатите от демографските и клиничните им показатели са използвани и в част 2 от раздела "Собствени проучвания". В ЕТ групата при 18 пациенти са проведени п-ЗПП и мсСПП, а при останалите 3 ЕТ пациенти е проведен само п-ЗПП.

При изследване на късолатентните предизвикани потенциали са изключени ЕТ и БП пациенти и контролни лица с установени зрителни или слухови нарушения, както и лица с други заболявания, при които биха могли да са причина за развитието на полиневритни увреди, като например захарен диабет.

На фигура 4 са представени групите пациенти, участващи в третата част на настоящия дисертационен труд.



Фигура 4: Разпределение на групите пациенти в част 3 от главата "Собствени проучвания".

Демографските и клиничните характеристики на включените в част 3 от главата "Собствени проучвания" пациенти са представени на таблица 4.

Таблица 4: Демографски и клинични характеристики на включените групи в част от раздел "Собствени проучвания"

| | БП (n=86) | ЕТ (n=21) |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| Възраст на начало | 56,2 (8,5) | 46,7 (19,5) |
| Продължителност на заболяването | 6,7 (5,3) | 13,3 (10,7) |
| Актуална възраст | 63,0 (7,9) | 59,8 (14,0) |
| Пол М/Ж | 53/33 | 11/10 |
| Образование | 14,2 (3,0) | 13,5 (2,5) |
| MMSE | 27,4 (1,7) | 27,8 (1,4) |

БП - болест на Паркинсон без деменция; ЕТ – Есенциален тремор; MMSE – Mini Mental State Examination. Данните са средно аритметични (SD).

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 ET (Deuschl G et al., 1998) за класически есенциален тремор (виж приложение).

Критерии за класически ET:

Включващи критерии:

1. Билатерален, предимно симетричен, постурален или кинетичен тремор, обхващащ горни крайници, който е видим и постоянен.

2. Допълнително наличие на тремор на главата, който може да бъде и изолиран, но при липса на абнормна поза.

Изключващи критерии:

1. Други абнормни неврологични белези, по-специално дистония и паркинсонизъм.

2. Наличие на причини, които могат да предизвикат усилен физиологичен тремор (медикаменти, абстинентни синдроми).

3. История или клинични белези за психогенен тремор.

4. Данни за остро начало или бързо стъпаловидно влошаване.

5. Първичен ортостатичен тремор.

6. Изолиран тремор на гласа.

7. Изолирани тремори при изпълнение на определени активности.

8. Изолиран тремор на езика или брадичката.

9. Изолиран тремор в долни крайници.

В допълнение пациентите в настоящото проучване отговарят и на следните критерии:

1. Продължителност на заболяването ≥ 3 години
2. Да имат поне една оценка от ≥ 2 т. на спирала на Архимед от Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS)

Подобни критерии са прилагани и от други автори през последните години при изследване на пациенти с ЕТ (Aslam S et al., 2017; Benito-León J et al., 2006; Sánchez-Ferro Á et al., 2017).

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 критериите за ЛКН (Petersen RC et al., 2001), 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. Тази последна поправка се основава на данните за прогресивно влошаване на самоосъзнатостта за когнитивния дефицит с прогресията на когнитивния дефицит при ЕТ пациенти от нормални когнитивни функции през леко когнитивно нарушение към деменция (Azar M et al., 2017). С тези промени критериите 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. Подобна прагова стойност на MMSE е използвана от редица автори през последните години при пациенти с болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и деменция с телца на Леви за диференциране на пациентите с много лека деменция от тези с лека деменция (Baudic S et al., 2006; Petrova M et al., 2015; Petrova M et al., 2016; Petrova M et al., 2012; Petrova M et al., 2010; Perry R et al., 2000).

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 (Fekete R, Jankovic J, 2011) при пациенти, които са покрили MDS критерии за ЕТ (Deuschl G. et al., 1998) 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 (Hughes AJ et al., 1992).

Тези критерии са използвани и от други автори при оценка на пациентите с есенциален тремор и болест на Паркинсон (Wurster I et al., 2014; Barut BO et al., 2012).

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 (Hughes AJ et al., 1992) (виж приложение).

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) Task Force (Emre M et al., 2007) и адаптирани на български език. Всички болни покриват критериите за вероятна БП-Д и са с много лека степен на деменция (MMSE \geq 24). Няколко автори съобщават за MMSE резултат под 24 при БП пациенти като индикатор за окончателна деменция и MMSE резултат над 24 като белег за възможно когнитивно нарушение или ранна деменция (Bayles, 1996).

Критерии за вероятна БП-Д

А. Основни черти (виж приложение): и двете основни черти трябва да са представени.

Б. Асоциирани черти (виж приложение):

(а) типичен когнитивен дефицит, включващ нарушения в поне две от четирите основни когнитивни области:

- = нарушено внимание, което може да флукутира;
- = нарушени езекутивни функции;
- = нарушени зрително-пространствени функции;
- = нарушено свободно припомняне при задачи за памет;

(б) наличие на поне един поведенчески симптом подкрепя диагнозата, като липсата му обаче не я изключва:

- = апатия;
- = депресия или друга промяна в настроението;
- = халюцинации;
- = налудности;
- = excessive daytime sleepiness.

В. Нито една от чертите от група III (виж приложение) не е налице.

Г. Нито една от чертите от група IV (виж приложение) не е налице.

За първоначалната скринингова оценка на отделните когнитивни области при поставяне на диагнозата се използват следните скали: за вниманието/езекутивните 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).

2.1.3.2. 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) (Antonini et al., 2018).

Въз основа на клинична важност в консенсуса са включени 15-те индикатори, насочващи към напреднала болест на Паркинсон, които са разпределени в три подгрупи – моторни симптоми, немоторни симптоми и области на функционално въздействие.

Моторната подгрупа симптоми включва:

- (7) умерено ниво на проблемни двигателни флукуации (т.е. влияещи върху ежедневното функциониране на пациента);
- (8) ≥ 2 часа от будната част на денонощието с "оф" симптоми;
- (9) ≥ 1 часа на ден с проблемни дискинезии;
- (10) умерено ниво на дискинезии (т.е. влияещи върху ежедневното функциониране на пациента);
- (11) проблемна дисфагия;
- (12) ≥ 5 перорални Леводопа приема дневно.

Немоторната подгрупа симптоми включва:

- (6) лек дементен синдром, дължащ се на БП;
- (7) персистиращи проблемни халюцинации;
- (8) умерено ниво на персистираща психоза (т.е. влияеща върху ежедневното функциониране на пациента);
- (9) флукуации на немоторните симптоми;
- (10) умерено ниво на нарушения на нощния сън (т.е. проблеми с инициране или поддържане на съня, което влияе върху ежедневното функциониране на пациента).

Подгрупата на функционални показатели за въздействие включва:

- (5) повтарящи се падания въпреки оптималното лечение;
- (6) нужда от помощ при ежедневните дейности поне в част от времето;
- (7) пациентът не е в състояние да изпълнява сложни задачи поне в част от времето;
- (8) умерено нарушена подвижност (т.е. влияеща върху ежедневното функциониране на пациента);

2.1.4. Критерии за диагноза на деменция с телца на Леви

Диагнозата ДТЛ се поставя въз основа на критериите на консорциума за ДТЛ (McKeith et al., 2005). Дефинитивната диагноза изисква изпълнение на клиничните критерии за възможна/вероятна ДТЛ и патоанатомична верификация.

Критерии за вероятна ДТЛ:

1. Деменция + 2 основни симптома;
2. Деменция + 1 основен симптом + 1 или повече допълнителни симптоми.

Критерии за възможна ДТЛ:

1. Деменция + 1 основен симптом;
2. Деменция + 1 или повече допълнителни симптоми.

Деменцията се дефинира като прогресиращ когнитивен спад, достатъчно изявен за да наруши нормалните социални и ежедневни дейности. Паметовите нарушения може да не са достатъчно ясно проявени в началните стадии на заболяването, но неизменно се появяват с неговата прогресия. Характерни са дефицити в тестовете за внимание, екзекутивни функции и зрително-пространствени способности.

Основни симптоми:

1. Флуктуации - изявени колебания във вниманието и бодърстването;
2. Повтарящи се зрителни халюцинации - детайлни и добре оформени;
3. Паркинсонизъм.

Симптоми, предполагащи диагнозата:

1. Поведенчески нарушения на REM съня;
2. Невролептична свръхчувствителност;
3. Намалено натрупване на радиофармацевтика в базалните ганглии при SPECT/PET изобразяване.

Изключващи критерии:

1. Наличие на мозъчно-съдова болест с огнищна неврологична симптоматика;
2. Наличие на друго системно или мозъчно заболяване, с което може да се обясни частично или изцяло клиничната картина;
3. Паркинсонизъм с начало на изява в стадия на тежка деменция.

В зависимост от времевата последователност на поява на деменция и паркинсонизъм се диференцират ДТЛ от деменция при болест на Паркинсон. ДТЛ се диагностицира, когато деменцията се изяви 1 година преди или едновременно с паркинсонизма (ако такъв е налице). Терминът деменция при болест на Паркинсон се използва, когато деменция се установи повече от 1 година след началото на диагностицирана болест на Паркинсон.

Флукутация в когницията беше определена, когато болногледачът даде положителни отговори на единия или на двата въпроса за "флукутираща обърканост" или "нарушено съзнание", използвайки Clinical Assessment of Fluctuation Scale (Walker 2000).

Зрителните халюцинации са определени като "повтарящи се неволни образи на хора, животни или предмети, които са били преживени като реални по време на будно състояние, но за които няма обективна реалност".

Критерии за много лека и лека деменция с телца на Леви:

За първична оценка на отделните когнитивни области са използвани следните скали:

- за внимание/екзекутивни функции - DRS подскалите за внимание, инициация и концептуализация;
- за памет – паметовата подскала на DRS;
- за конструктивни способности – конструктивната подскала на DRS;

- за езикови способности – семантична вербална флуидност (супермаркет).

Показано е, че DRS е валидна скала за когнитивното функциониране при БП пациенти (Llebaria 2008; Brown 1999) и пациенти с ДТЛ, а подразделенията ѝ показват силна конвергентна и дискриминантна валидност (Brown 1999). Липсата на международно приети критерии за стадиране на деменцията при ДТЛ наложи използването на следните критерии:

Много лека ДТЛ:

1) Критерии за клинично вероятна ДТЛ съгласно критериите на консорциума за ДТЛ (McKeith et al., 2005)

и

2) MMSE резултат равен или по-висок от 24/30.

Лека ДТЛ:

1) Критерии за клинично вероятна ДТЛ съгласно критериите на консорциума за ДТЛ (McKeith et al., 2005)

и

2) MMSE резултат между 20-23/30.

Въз основа на значителни теоретични познания при болестта на Алцхаймер резултат от 24 на MMSE често се използва като праг за разделяне между много лека и лека деменция (Baudic 2006; Perry 2000). При ДТЛ този праг на MMSE е използван за установяване на пациенти с леки когнитивни затруднения (Као, 2009). В допълнение, предложените прагови стойности на MMSE за разделяне на групите пациенти с много лека и лека ДТЛ са прилагани при болестта на Паркинсон (Petrova et al., 2012) и ДТЛ (Као et al. 2009, Fong et al. 2011, Petrova et al. 2015).

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

2.1.8. Контролна група от клинично здрави лица

В проучването участват и 72 клинично здрави лица, разпределени в контролни групи.

Контролната група е съставена от клинично здрави лица, които съответстват по възраст, пол и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва нарушение на когнитивните им функции. Всички лица са от български произход.

Във всяка от сформираните контролни групи участват част от тези лица, като целта при сформиране на контролните групи е максималното им съответствие по възраст, пол и образователен ценз на групите болни, с които ще бъдат сравнявани.

Клиничните характеристики на контролните групи са представени при съответните проучвания.

IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

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

Есенциалният тремор (ЕТ) е сред най-често срещаните неврологични заболявания и най-честият тип тремор, като засяга 0,4-0,9% от общата популация и над 5% от пациентите над 65-годишна възраст (Миланов, И., 2014). В България в момента болестността от ЕТ е 37,33‰ и нараства с възрастта при леко преваляване на мъжкия пол (Радевски, Г., 2015). В противовес на първоначалните предположения, че когнитивните нарушения не са основна черта на ЕТ, с развитието на нашето познание за болестта нараства разбирането, че пациентите с ЕТ са с повишен риск за развитие на леко когнитивно нарушение (Benito-Leon, J. et al., 2011; Janicki, S. et al., 2013) и деменция (Thawani, S. et al., 2009).

Познаването на когнитивния профил играе решаваща роля при установяването на диагнозата, при прогнозирането на развитието на деменцията и при характеризирането на терапевтичните подходи. Проведените до момента изследвания показват твърде непостоянни резултати по отношение на профила на нарушенията в предементния и дементния стадий на болестта. Една възможна причина за тези противоречиви резултати е включването в проучванията на когнитивно хетерогенна група пациенти, т.е. включването както на когнитивно интактни, така и на пациенти с много лек дементен синдром. Други възможни причини биха могли да са прилагането единствено на обща когнитивна оценка и липсата на оценка на отделните когнитивни области, както и самият подбор на скалите за когнитивна оценка. В допълнение, не при всички проучвания се отчита възможното влияние на някои

поведенчески симптоми (като депресия и апатия) върху когнитивните функции при изследваните от тях групи пациенти.

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 търсенето на най-ранните невропсихологични маркери за развитието на деменция при есенциален тремор (ЕТ).

1.1 Клинични характеристики

Лицата в проучването са подбирани сред амбулаторно болни, консултирани в МБАЛ "Александровска", Неврологична клиника, с тремор с/без данни за когнитивни нарушения, също така и сред болни, които са хоспитализирани за лечение и проследяване, както и по време на теренни проучвания из страната. Проучването е проведено при 56 ЕТ пациенти без данни за депресия и/или апатия (34 с леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) и 22 с много лека деменция (ЕТ-Д)) и 32 контролни лица.

Диагнозата е поставена въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. За оценка на общия когнитивен капацитет са използвани скрининговите скали MMSE и DRS.

Диагностичната процедура е идентична с тази, описана в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък.

Болните отговарят на критериите за клинично сигурна ЕТ, описани в параграф III. Диагнозата леко когнитивно нарушение (ЛКН) при пациенти с ЕТ е поставена с помощта на диагностичните критерии, предложени от нас специално за целта на това проучване и описани в параграф III.

Болните с ЕТ-Д отговарят на критериите за много лек дементен синдром описани в параграф III.

Също така всички включени в това проучване пациенти с ЕТ имат оценка под 9 на Beck Depression Inventory- BDI-II и под 14 на скалата за апатия (Apathy scale-AS).

Данните от невропсихологичните тестове на болните са сравнени с тези на контролна група, съставена от 32 клинично здрави лица. Критериите за контролните лица са описани в параграф III.

При сформирание на групите от пациентите с ЕТ- ЛКН и контролните лица е спазвано условието за максималното им съответствие по възраст и образователен ценз с тези на групата с ЕТ-Д, с която ще бъдат сравнявани.

Когнитивните функции при пациентите, както и при групата от здрави контроли, бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III.

Тежестта на тремора при ЕТ пациентите е оценена посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) (Fahn, S. et al., 1993).

Разликите между групите във възраст, образование, резултати от MMSE, DRS и невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две с Bonferroni. Разликите между групите пациенти по отношение на двигателния дефицит и възрастта на начало на ЕТ се оценяват с помощта на nonpair t-test.

Демографските характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи в проучването, са представени в таблица 5.

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

тестовите 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.

Таблица 5: Демографски и клинични характеристики на включените групи

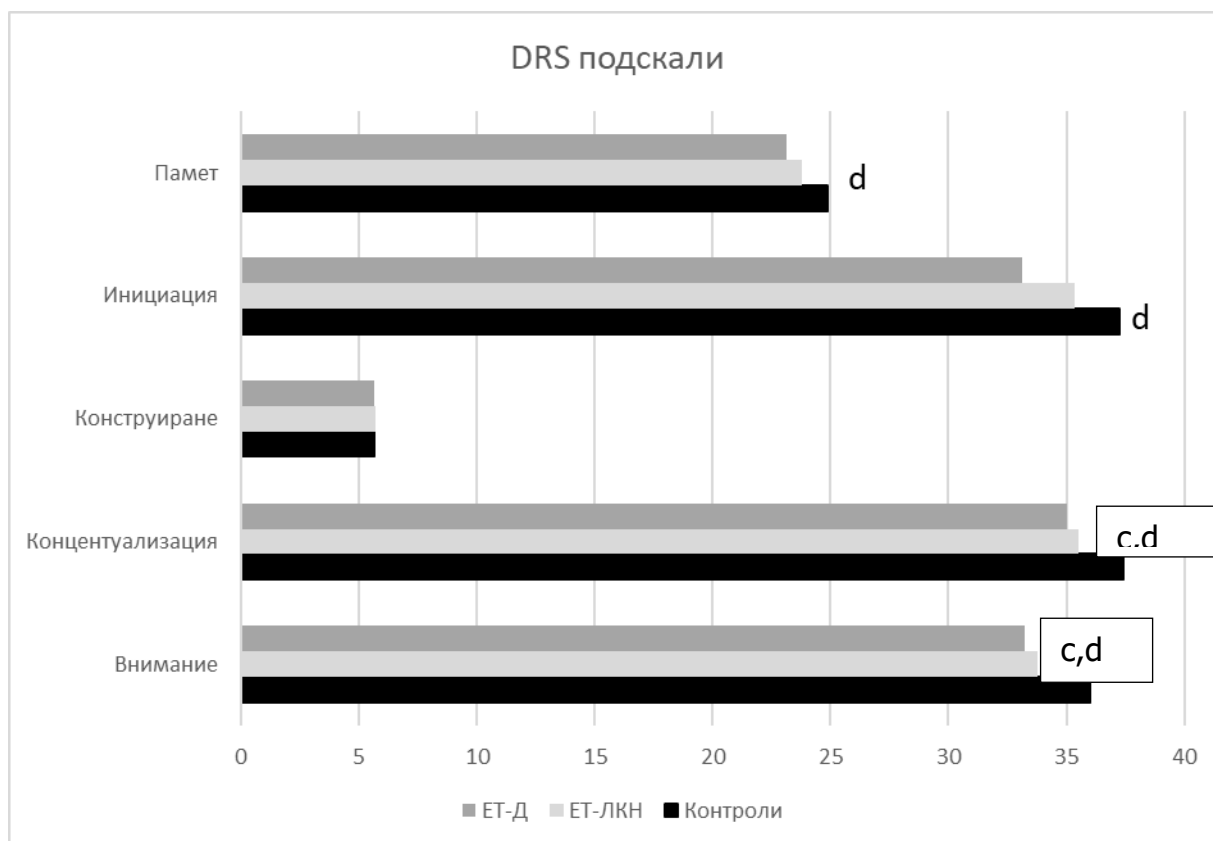
| Характеристики | Контроли (n=32) | ЕТ-ЛКН (n=34) | ЕТ-Д (n=22) |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|
| Възраст | 68,1 (4,3) | 69,8 (4,5) | 71,7 (6,9) |
| Продължителност на заболяването | NA | 8,1 (9,3) | 11,5 (8,8) |
| Образование | 13,7 (1,9) | 12,3 (1,9) | 11,6 (1,7) |
| MMSE | 28,8 (0,9) ^{c, d} | 27,6 (0,9) | 26,2 (1,4) |
| DRS | 141,2 (1,5) ^{c, d} | 134,1 (3,5) | 130,1 (3,4) |
| TRS | NA | 31,8 (13,5) | 35,8 (14,0) |

Данните са средно аритметични \pm SD. ЕТ- есенциален тремор; ЕТ-ЛКН – ЕТ пациенти с леко когнитивно нарушение; ЕТ-Д – ЕТ пациенти с деменция; MMSE = Mini Mental State Examination; DRS = Mattis Dementia Rating Scale; TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; b – ЕТ-ЛКН в сравнение с ЕТ-Д; c – контроли в сравнение с ЕТ-ЛКН; d – контроли в сравнение с ЕТ-Д;

1.2. Особенности на разпространението на когнитивния дефицит

Резултатите от последващия анализ на подskalите на DRS за изследване на отделните когнитивни области са представени на фигура 5.

Фигура 5: Резултати от подskalите на Dementia Rating Scale



b – ET-ЛКН в сравнение с ET-Д; c – контроли в сравнение с ET-ЛКН; d – контроли в сравнение с ET-Д;

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при подтестовете за внимание, концептуализация, инициация и памет. По отношение на подтестовете за внимание и концептуализация двете групи пациенти показват сходни резултати, но по-ниски от тези на здравите контроли. При подтестовете за инициация и памет, обаче ET-Д пациентите показват значимо по-ниски резултати спрямо здравите лица, докато ET-ЛКН пациентите не показват значими различия спрямо контролните лица.

1.3. Невропсихологично изследване

Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции, краткосрочна и дългосрочна епизодична памет при групите са представени в таблица 6.

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

| | Контроли | ЕТ-ЛКН | ЕТ-Д |
|----------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------|
| Digit span (forward) | 6,1 (0,9) ^{c, d} | 5,0 (0,7) | 4,9 (0,6) |
| Digit span(backward) | 4,7 (0,8) ^{c, d} | 3,6 (0,6) | 3,2 (0,8) |
| TMT-A | 49,3 (10,0) ^d | 70,1 (23,8) | 101,5 (52,0) |
| TMT-B | 118,4 (39,0) ^{c, d} | 203,6 (68,4) ^b | 274,4 (71,0) |
| MCST (бр. категории) | 5,9 (0,3) ^{c, d} | 4,7 (1,5) ^b | 3,1 (1,7) |
| MCST (персеверации) | 1,5 (1,1) ^d | 2,7 (3,9) | 6,8 (9,0) |
| Stroop test 1 | 80,8 (12,7) | 70,6 (13,3) | 67,8 (17,8) |
| Stroop test 2 | 61,8 (12,1) ^d | 51,2 (11,6) | 45,4 (8,7) |
| Stroop test 3 | 32,0 (5,4) ^d | 24,6 (10,2) | 19,4 (8,1) |
| Stroop test 3 (бр. грешки) | 1,0 (1,0) ^d | 1,4 (1,9) ^b | 4,0 (2,5) |

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; TMT = Trail Making test; MCST = Modified Card Sorting Test;

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове с изключение на Stroop тест част 1.

При всички тези тестове post-hoc анализът показва значимо по-ниски резултати при групата с ЕТ-Д в сравнение с контролните лица.

По три от изследваните показатели, digit span backward (цифров обхват в обратен ред), TMT-B и MCST (брой категории), контролната група има значително по-добри резултати от двете подгрупи пациенти, включително и от пациентите с ЕТ с леко когнитивно нарушение.

При теста за оценка на краткосрочна памет (digit span forward - цифров обхват в прав ред) post-hoc анализът показва значително нарушение при болни с ЕТ-ЛКН и ЕТ-Д в сравнение с контролите.

Резултатите от теста за изследване на вербална епизодична памет са представени в таблица 7.

При изследване на дългосрочната вербална епизодична памет (FCSRT) 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.

Таблица 7: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test).

| | Контроли | ЕТ-ЛКН | ЕТ-Д |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Св Пр (брой) | 27,6 (3,5) ^d | 25,2 (5,5) ^b | 17,0 (5,6) |
| Общо Пр (брой) | 45,6 (1,0) ^d | 45,0 (2,4) ^b | 38,2 (4,7) |
| Интрузии | 0,7 (1,5) | 1,1 (1,0) | 1,6 (1,3) |
| Разпознаване | 15,9 (0,3) | 15,8 (0,4) | 15,6 (0,7) |
| Фалшиво разпознаване | 0,0 (0,0) ^d | 0,2 (0,4) | 0,5 (0,7) |
| Св Отд (брой) | 11,3 (1,8) ^d | 10,3 (2,1) ^b | 6,8 (4,3) |
| Общо Отд (брой) | 15,8 (0,6) ^d | 15,2 (1,2) ^b | 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;

Резултатите от невропсихологичното изследване на реч и зрително-пространствените/конструктивните умения при трите групи са представени в таблица 8.

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.

Таблица 8: Резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни умения

| | Контроли | ЕТ-ЛКН | ЕТ-Д |
|----------------------|---------------------------|------------|------------|
| BNT | 14,8 (0,4) | 14,1 (1,4) | 13,8 (1,8) |
| Семантична флуидност | 22,5 (3,6) ^{c,d} | 17,6 (4,2) | 14,8 (2,6) |
| Литерална флуидност | 13,0 (3,1) ^{c,d} | 8,5 (3,2) | 7,4 (2,8) |
| Конструиране | 9,9 (0,7) | 10,4 (1,3) | 10,4 (0,8) |
| Пентагон | 6,0 (0,0) | 5,5 (0,9) | 5,4 (1,3) |
| CDT | 9,5 (0,7) | 9,5 (0,8) | 9,6 (0,5) |

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; BNT = Boston Naming Test, CDT = Clock Drawing Test;

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

1.4. Обобщение

Основните данни от проведеното проучване сочат, че изследваните от нас пациенти с ЕТ-ЛКН демонстрират невропсихологичен профил с водещи нарушения в някои аспекти на внимание и ексекютивни функции. При сравняване на когнитивния профил на ЕТ пациентите с леко когнитивно нарушение 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 допълнение установяваме, че прогресията от стадия на ЛКН към много лек дементен синдром не е обвързана със значимо задълбочаване в моторните нарушения.

При подробно невропсихологично изследване на групата пациенти с ЕТ-ЛКН в настоящото проучване установяваме нарушения в някои аспекти на вниманието и екзекутивните функции. При изследваните от нас ЕТ пациенти с леко когнитивно нарушение установяваме значими нарушения в digit span backward, TMT-B и MCST (брой категории) в сравнение със здравите лица. Това насочва към извода, че появата на леко когнитивно нарушение при ЕТ води до най-тежко засягане в насоченото и разпределеното селективно внимание (цифров обхват в обратен ред, TMT-B), както и в когнитивната подвижност (set shifting) (MCST и TMT-B). Редица други проучвания също така съобщават, че нарушенията във вниманието и екзекутивните функции са най-ранно доловимите когнитивни нарушения при ЕТ (Benito-León, J. et al., 2006; Gasparini, M. et al., 2001; Lombardi, W. et al., 2001; Duane, D., Vermilion, K. et al., 2002; Tröster, A. et al., 2002; Sahin, H. et al., 2006 ;Passamonti, L. et al., 2011). Подлежащите механизми на тези нарушения обаче не са напълно изяснени. Балсинг и колеги (Bhalsing,, K. et al., 2014) установяват корелация между нарушенията в екзекутивните функции и работната памет (оценени посредством Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, The Color Trails Test, forward and backward Spatial Span) и промените в десния среден фронтален гирус, десния цингулум, двустранно предните таламични радиации, двустранно горния лонгитудинален фасцикулулус, ляв унцинатен фасцикулулус и двустранно церебелума (заден лоб). Предходни изследвания насочват към извода, че всяка една от тези области играе важна роля в екзекутивните функции (Alvarez, J, Emory, E. et al., 2006; Sasson, E. et al., 2013; Matah, D. et al., 2010). Базирайки се на приликите между

когнитивните дефицити при ЕТ и тези, наблюдавани при малкомозъчни лезии (Hart, H., 2011; Noroozian, M., 2014), някои автори също така предполагат, че когнитивните дефицити при ЕТ са в резултат на увреждане или на самия малък мозък (Bhalsing K et al., 2014) или на неговите връзки с фронталните кортикални области (Pauletti, C. et al., 2013; Tröster, A. et al., 2002).

В настоящото проучване в допълнение на горепосочените нарушения във внимание и екзекутивни функции ЕТ пациентите с леко когнитивно нарушение показват и значими нарушения в краткосрочната памет (цифров обхват в прав ред) и вербалната флуидност (литерална и семантична). Нарушенията във вербалната флуидност отразяват отчасти дефицитите в екзекутивното търсене и процесите на извличане. Нарушенията в литералната и семантичната вербална флуидност са често описвани при проучвания, изследващи когнитивни функции на ЕТ пациенти (Bermejo-Pareja, F., 2011; Lombardi, W. et al., 2001; Tröster, A. et al., 2002; Gasparini, M. et al., 2001). до момента са предлагани различни теории за патофизиологията на нарушената вербална флуидност при ЕТ. Едната теория приема, че подлежащата патофизиология може би е свързана с нарушение в таламокортикалните връзки, като това е от особена важност за вербалната работна памет (Sepulcre, J. et al., 2009). Обаче моделът на нарушение, наблюдаван при пациентите с особено висок дефицит във вербалната флуидност, изследвани от Петроса и колеги (Pedrosa, D. et al., 2014), може да бъде системно наблюдаван при пациенти, страдащи от церебеларна атрофия (Appollonio, I. et al., 1993). Друга теория се базира на хистопатологичните промени в церебелума и/или мозъчния ствол при ЕТ пациенти (Louis, E. et al., 2007). В съответствие с тази теория са резултатите от редица метаболитни проучвания, които подчертават ролята на церебелума (Passamonti, L. et al., 2011; Rajput, A. et al., 2010). Въпреки че ролята на церебеларната патология при ЕТ до днес остава противоречива (Rajput, A. et al., 2010), то

възможната връзка между нарушенията във вербалната флуидност и подлежащите нарушения в церебело-таламо-кортикалните връзки се подкрепя от факта, че подобни когнитивни нарушения могат да се наблюдават при терапевтичните интервенции засягащи таламуса, като например таламотомия или таламична високочестотна стимулация (Tröster, A. et al., 2002).

В настоящото проучване също така установяваме, че появата на много лек дементен синдром при ЕТ е обвързана със задълбочаване на нарушенията във вниманието и екзекутивните функции и с поява на такива в областта на епизодичната памет. При ЕТ пациенти с много лека деменция нарушенията в областите на внимание и екзекутивни функции са най-значими при TMT-B, MCST и Stroop тест част 3. В тези тестове ЕТ-Д пациентите показват значимо по-ниски резултати не само спрямо здравите контроли, но и спрямо ЕТ-ЛКН пациентите, като показват и допълнителни нарушения в TMT-A спрямо контролите. Това насочва към извода, че появата на много лек дементен синдром при ЕТ води до допълнително значимо влошаване в насоченото и разпределеното селективно внимание (TMT-A, TMT-B и Stroop тест) и когнитивната подвижност (set shifting) (MCST и TMT-B), както и допълнителна чувствителност към интерферентния ефект на Stroop теста. В допълнение на нарушенията във вниманието и екзекутивните функции изследваните от нас ЕТ пациенти с много лек дементен синдром показват също така и нарушения в областта на паметта. Групата показва 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). При 6 от 8 проучвания, които изследват разпознаването като мярка за съхранение на складираната информация, се установяват нарушения при ЕТ пациентите (Collins, K. et al., 2017; Lombardi, W., 2001; Sahin, H. et al., 2006; Tröster, A. et al., 2002). Често се приема, че този тип дефицит е първичен компонент на амнестичния синдром и не е типично очакван в контекста на кортико-церебеларните или фронто-субкортикалните синдроми (Daum, I. & Ackermann, H.; Neau, J. et al., 2000). Дефицитите в разпознаването се свързват с хипокампадна дисфункция като кардинална черта на БА (Beyer, M. et al., 2013; Hamilton, J. et al., 2004; Rémy, F. et al., 2005). 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; Thawani, S., 2009). В допълнение невропатологично изследване съобщава за развитието на патологични промени, характерни за прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) в по-голяма от очакваната група ЕТ пациенти, което допълнително предполага наличието на връзка между ЕТ и натрупването на тау (Louis, E. et al., 2013). 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 неврофбрилерни дегенерации в мозъците на недементите 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

През последните няколко години се развива схващането, че ЕТ е неврологично заболяване, характеризиращо се с голям брой моторни и немоторни черти, включително когнитивни нарушения и деменция. Установява се, че появата на когнитивните нарушения още на стадий на леко когнитивно нарушение оказва значимо влияние върху ежедневно функциониране на пациентите с ЕТ (Louis ED., 2010).

Редица демографски и клинични фактори като възраст на начало, тежест и продължителност на тремора са изследвани, макар и несистемно, за възможното им влияние върху когнитивните функции при пациенти с ЕТ. По отношение на демографските фактори редица проучвания съобщават за асоциация между възрастта на начало на тремора след 65 години и повишения риск за развитието на когнитивни нарушения и деменция при пациентите с ЕТ (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). При все това някои автори не установяват подобна асоциация между възрастта на начало и когнитивните нарушения (Louis E.D. et al., 2010; Sánchez-Ferro A. et al., 2017). По отношение на продължителността на тремора резултатите са твърде противоречиви: докато някои автори установяват връзка между появата на някои когнитивни дефицити и продължителността на тремора (Collins K. et al., 2017), то други не установяват подобни връзки (Ozen Varut B. et al., 2013). При това още по-неясно е възможното комбинирано влияние на възрастта на начало и продължителността на тремора върху когнитивните функции при ЕТ пациентите.

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 Клинични характеристики

Лицата в проучването са подбирани сред амбулаторно болни, консултирани в УМБАЛ "Александровска", Неврологична клиника, с тремор с/без данни за когнитивни нарушения, също така и сред болни, които са хоспитализирани за лечение и проследяване, както и по време на теренни проучвания из страната. Проучването е проведено при 78 недементни ЕТ пациенти без данни за депресия и/или апатия и с начало на тремора преди 65 години (50 с по-къса продължителност на заболяването (ЕТ-КП) и 28 с по-дълга продължителност на заболяването (ЕТ-ДП)) и 20 контролни лица.

ЕТ подгрупите са определени спрямо общата средна продължителност на заболяването на ЕТ групата като цяло, която е 11 години. ЕТ пациентите с по-кратка продължителност (ЕТ+КП) са с продължителност на заболяването под 11 години и съответно ЕТ пациентите с по-дълга продължителност (ЕТ+ДП) – над 11 години. Подобни критерии за разделяне на ЕТ пациентите според

продължителността на заболяването са използвани и от други автори (Collins K, et al., 2017).

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. За оценка на общия когнитивен капацитет са използвани скрининговите скали MMSE и DRS.

Диагностичната процедура е идентична с тази, описана в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък.

Болните отговарят на критериите за клинично сигурна ЕТ, описани в параграф III.

Също така всички включени в това проучване пациенти с ЕТ не покриват DSM IV критериите за деменция и имат оценка под 9 на Beck Depression Inventory- BDI-II и под 14 на скалата за апатия (Apathy scale-AS) (Starkstein S, et al., 1992).

Данните от невропсихологичните тестове на болните са сравнени с тези на контролна група, съставена от 20 клинично здрави лица. Критериите за включване са описани в параграф III.

Когнитивните функции при пациентите, както и при групата от здрави контроли, бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III.

Тежестта на тремора при ЕТ пациентите е оценена посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) (Fahn, S. et al., 1993).

Разликите между групите във възраст, образование, резултати от MMSE, DRS и невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две с Bonferroni. Разликите между групите пациенти по отношение на двигателния дефицит и възрастта на начало на ЕТ се оценяват с помощта

на nonpair t-test. Коефициентите на корелация на Pearson бяха изчислени за ЕТ+КП и ЕТ+ДП групите между тестове за внимание/екзекутивни функции и общата оценка на TRS.

Демографските характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи в проучването, са представени в таблица 9.

Таблица 9: Демографски и клинични характеристики на включените ЕТ групи пациенти и контролните лица

| Характеристики | ЕТ+КП (n=50) | ЕТ+ДП (n=28) | Контроли (n=20) |
|----------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|
| Възраст | 60,2 (12,6) | 65,4 (9,9) | 58,7 (3,1) |
| Образование | 13,9 (2,8) | 13,3 (3,0) | 13,5 (2,6) |
| MMSE | 28,0 (1,2) | 28,3 (1,1) | 29,3 (0,8) ^{c, d} |
| DRS | 139,0 (3,2) | 136,0 (4,7) | 141,2 (1,4) ^d |
| TRS | 23,8 (9,1) ^b | 36,3 (5,5) | NA |

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; MMSE = Mini Mental State Examination; DRS = Mattis Dementia Rating Scale; TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; b – ЕТ+КП в сравнение с ЕТ+ДП; c – контроли в сравнение с ЕТ+КП; d – контроли в сравнение с ЕТ+ДП.

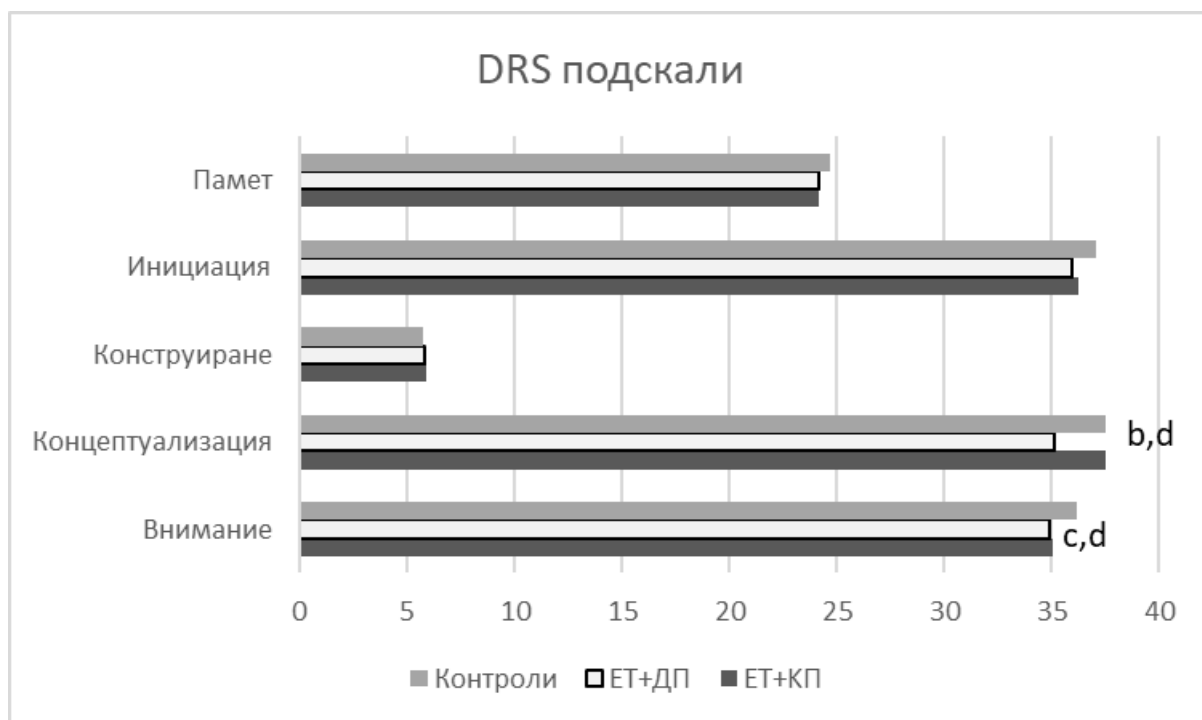
Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между трите групи по отношение на възрастта и образователния ценз. Анализът post-hoc (Bonferroni тест, $p < 0,05$) на

результатите 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.

2.2. Особенности на разпространението на когнитивния дефицит

Резултатите от последващия анализ на подskalите на DRS за изследване на отделните когнитивни области са представени на фигура 6.

Фигура 6: Резултати от подskalите на Dementia Rating Scale



b – ЕТ+КП в сравнение с ЕТ+ДП; c – контроли в сравнение с ЕТ+КП; d – контроли в сравнение с ЕТ+ДП.

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при подтестовите за внимание и концептуализация. По отношение на подтеста

за внимание и двете групи пациенти показват сходни резултати, но по-ниски от тези на здравите контроли.

При подтеста за концептуализация обаче ЕТ+ДП пациентите показват значимо по-ниски резултати както спрямо здравите лица, така и спрямо ЕТ+КП пациентите, докато ЕТ+ДП пациентите не показват значими различия спрямо контролните лица.

2.3. Невропсихологично изследване

Резултатите от подробното невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции и краткосрочната памет при групите са представени в таблица 10.

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 TMT-B 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 TMT-B 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.

Таблица 10: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| | ЕТ+КП | ЕТ+ДП | Контроли |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| Digit span (forward) | 5,3 (0,9) | 5,1 (1,1) | 6,2 (0,8) ^{c, d} |
| Digit span (backward) | 4,0 (0,8) | 3,9 (0,8) | 5,0 (0,7) ^{c, d} |
| TMT-A | 51,4 (19,5) | 61,7 (22,4) | 45,0 (15,2) ^d |
| TMT-B | 134,5 (48,9) ^b | 185,4 (56,7) | 118,7 (30,9) ^d |
| MCST | 5,1 (1,2) | 4,9 (1,4) | 6,0 (0,0) ^{c, d} |
| Stroop test 1 | 79,6 (14,9) | 70,8 (15,5) | 81,3 (12,4) |
| Stroop test 2 | 60,9 (13,1) | 52,0 (11,3) | 61,5 (9,6) |
| Stroop test 3 | 33,1 (11,9) | 27,3 (8,1) | 34,4 (6,5) |

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; TMT = Trail Making test MCST = Modified Card Sorting Test.

При изследване на вербалната епизодична памет посредством Free and Cued Selective Reminding Test) (таблица 11) post-hoc анализът не показва значими междугрупови разлики между ЕТ+КП, ЕТ+ДП и контролните лица.

Таблица 11: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test).

| | ЕТ+КП | ЕТ+ДП | Контроли |
|-----------------|------------|------------|------------|
| Св Пр (брой) | 26,5 (5,8) | 25,8 (5,0) | 28,9 (4,2) |
| Общо Пр (брой) | 45,0 (3,4) | 45,6 (2,5) | 46,2 (1,0) |
| Разпознаване | 15,8 (0,7) | 16,0 (0,0) | 16,0 (0,2) |
| Св Отд (брой) | 10,6 (2,6) | 10,2 (2,1) | 12,0 (2,2) |
| Общо Отд (брой) | 15,4 (0,9) | 15,4 (1,0) | 15,9 (0,3) |

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; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне;

Резултатите от невропсихологичното изследване на реч и зрително-пространствени/конструктивни умения при трите групи са представени в таблица 12.

По отношение на VNT 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.

Таблица 12: Резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни умения

| | ЕТ+КП | ЕТ+ДП | Контроли |
|----------------------|------------|------------|-------------------------|
| BNT | 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) ^d |
| Семантична флуидност | 19,7 (3,8) | 19,4 (5,2) | 22,4 (4,8) |
| Конструиране | 10,8 (0,7) | 10,5 (0,9) | 10,4 (0,8) |
| Пентагон | 6,0 (0,2) | 5,7 (0,8) | 6,0 (0,0) |
| CDT | 9,6 (0,8) | 9,6 (0,9) | 9,7 (0,5) |

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; BNT = Boston Naming Test, CDT = Clock Drawing Test;

По отношение на тестовете за оценка на конструктивни и зрительно-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 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 ($p=0,009$).

2.4. Обобщение

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. Една възможна причина за несъответствията в наблюдавания профил на ЕТ пациентите с по-ранно начало на тремора би могла да е включването в някои проучвания на когнитивно хетерогенна група пациенти, т.е. включването както на когнитивно интактни, така и дементни пациенти. В допълнение, да допринесе би могла и липсата на оценка на афективните симптоми (като апатия и депресия) при подбора на пациентите, които симптоми е установено, че оказват влияние върху когнитивните функции при ЕТ пациентите (Петрова М. и колеги, 2018). Други възможни причини биха могли да са прилагането единствено на скали за обща когнитивна оценка и липсата на оценка на отделните когнитивни области. В настоящото проучване 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 езекутивни 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 езекутивните 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 езекутивното търсене и процесите на извличане, са добре описани при ЕТ (Sánchez-Ferro, A. et al., 2017; Sinoff, G. & Badarny, S., 2014). Налице е известно припокриване от гледна точка на подлежащата невробиологична база на дефицитите в литерална и семантична вербална флуидност, имайки предвид, че и двата типа флуидности разчитат на фронтално базирани езекутивни стратегии. При все това разликите в сравнителното изпълнение на двете задачи биха могли да са в полза от гледна точка на невроанатомичната локализация при положение, че диспропорционални нарушения в семантичната флуидност са наблюдавани при болест на Алцхаймер и семантична деменция (Hodges, J.R. et al., 1992) за разлика от по-изразените нарушения в литералната вербалната флуидност при субкортикалните деменции (Green, J., 2000). Лезионни проучвания също показват, че увреждането на темпоралния лоб води до значително по-голям дефицит в семантичната в сравнение с литералната вербална флуидност, докато увреждането на фронталния лоб от своя страна води до много по-сравними нарушения в литерална и семантична вербална флуидност (Henry, J.D. and Crawford, J.R., 2004). Тези наблюдения вероятно отразяват

опората на семантичната флуидност на семантичната памет, чийто неврологичен субстрат е широко прието да лежи в темпоралния лоб. Нещо повече, функционални изобразяващи изследвания потвърждават активация на левия медиален темпорален лоб по време на семантичната флуидност за разлика от number listing task (Pihlajamaki, M. et al., 2000).

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, B. 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. Подобни структурни промени в церебелума се отбелязват в някои проучвания (Benito-Leon, J. et al., 2009). При функционално невроизобразяващо изследване върху 15 ЕТ пациенти и 15 контроли по време на изпълнението на тест за вербална работна памет

Пасамонти и колеги установяват абнормна активност на церебелума и някои други корови области (вкл. дорзолатерална префронтална кора, париетални лобове) при ЕТ пациентите. Авторите заключават, че подлежащата при ЕТ церебеларна дегенерация води до абнормна комуникация между ключови региони, отговорни за работната памет, и че се появяват адаптивни механизми (т.е. повишен отговор на crus I/lobule VI), за да ограничат изявата на когнитивните симптоми при ЕТ (Passamonti, L. et al., 2011).

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 езекутивни функции, като е налице връзка между продължителността на заболяването и задълбочаването на дефицитите в езекутивните 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

През последните десетилетия значително нарасна интересът към апатията при невродегенеративни заболявания и по-специално при заболяванията, протичащи с двигателни нарушения. Редица проучвания също така насочват, че появата на апатия при тези заболявания не е системно асоциирана с депресията (Baudic, S. et al., 2006; Craufurd, D. et al., 2001; Kuzis, G. et al., 1999; Kuzis, G. et al., 1987; Starkstein, S. et al., 1992), като това подкрепя хипотезата, че апатията е поведенчески синдром различен от депресията.

Проучвания при болест на Алцхаймер (БА) (Kuzis, G. et al., 1999), болест на Паркинсон (БП) (Pluck, G., Brown, R., 2002) и болест на Хънтингтън (Baudic, S. et al., 2006) установяват връзка между появата на апатия при тези заболявания и влошаването в когнитивните способности. Някои от дефицитите при тези проучвания са при тестове, които измерват специфични аспекти на екзекутивните функции като планиране, организиране на успешното изпълнение на изискващите усилие задачи и когнитивно превключване (set shifting). Едно проучване до момента изследва появата на апатия при есенциален тремор (ЕТ), като авторите установяват много по-голяма тежест на апатията в сравнение със здравите лица. В допълнение авторите също така установяват наличието на подгрупа от недепресивни апатични ЕТ пациенти (Louis, E.D. et al., 2012), което е индикатор, че чертите на апатията и при ЕТ се появяват независимо от депресивните симптоми. Подлежащите патофизиологични промени за нарастващите черти на апатия при тези пациенти са неизвестни.

Въпреки установената повишена тежест на апатията при ЕТ до момента, доколкото ни е известно, не е провеждано изследване на връзката между апатията и когнитивните функции при ЕТ.

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. Клинични характеристики

Лицата в проучването са подбирани сред амбулаторно болни, консултирани в МБАЛ "Александровска", Неврологична клиника, с тремор с/без данни за когнитивни нарушения, също така и сред болни, които са хоспитализирани за лечение и проследяване, както и по време на теренни проучвания из страната. Проучването е проведено при 36 недементни и недепресивни ЕТ пациенти (20 без данни за апатия и 16 с данни за апатия) и 36 контролни лица.

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. Скрининговите скали MMSE и DRS са използвани за оценка на общия когнитивен капацитет. Диагностичната процедура е идентична с тази, описана в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък. Болните отговарят на критериите за клинично сигурна ЕТ, описани в параграф III.

Също така всички включени в това проучване пациенти с ЕТ не покриват DSM IV критериите за деменция и имат оценка под 9 на Beck Depression Inventory- BDI-II.

Наличието на апатия се определя на базата на резултатите от скалата за апатия (Apathy scale-AS), като е използвана прагова стойност от ≥ 14 (Starkstein S, et al., 1992). Данните от невропсихологичните тестове на болните са сравнени с тези на контролна група, съставена от 36 клинично здрави лица. Критериите за включване са описани в параграф III.

При сформирани на групите от пациенти с ЕТ без апатия и контролни лица е спазвано условието за максималното им съответствие по възраст и образователен ценз, както и по тежест на двигателния дефицит на пациентите с тези на групата с ЕТ с апатия, с която ще бъдат сравнявани.

Когнитивните функции при пациентите, както и при групата от здрави контроли, бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III.

Тежестта на тремора при ЕТ пациентите е оценена посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) (Fahn, S., Tolosa, E., 1993).

Разликите между групите във възраст, образование, резултати от MMSE, DRS и невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две с Bonferroni. Разликите между групите пациенти по отношение на двигателния дефицит и продължителността на ЕТ се оценяват с помощта на nonpair t-test. Коефициентите на корелация на Pearson бяха изчислени за ЕТ-А и ЕТ+А групите между невропсихологичните тестове и общата оценка на TRS.

Демографските характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи в проучването, са представени в таблица 13. 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.

Таблица 13: Демографски и клинични характеристики на включените групи недементни и недепресивни ЕТ пациенти с и без апатия и контролните лица

| Характеристики | ЕТ-А (n=20) | ЕТ+А (n=16) | Контроли (n=36) |
|---------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|
| Възраст | 64,6 (5,2) | 66,1 (8,7) | 63,1 (6,0) |
| Възраст на начало | 54,8 (15,4) | 51,9 (16,5) | NA |
| Образование | 14,9 (2,6) | 12,5 (3,0) | 13,6 (2,6) |
| MMSE | 28,4 (1,2) | 28,0 (0,8) | 29,0 (0,8) ^d |
| DRS | 137,6 (2,9) | 134,6 (5,7) | 141,3 (1,4) ^{c, d} |
| Продължителност на заболяването | 9,8 (11,4) | 15,0 (10,5) | NA |
| TRS | 26,4 (10,9) ^b | 38,9 (11,6) | NA |

Данните са средно аритметични \pm SD. ЕТ- есенциален тремор; ЕТ-А – ЕТ пациенти без апатия; ЕТ+А – ЕТ пациенти с апатия; MMSE = Mini Mental State Examination; DRS = Mattis Dementia Rating Scale; TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; b – ЕТ-А в сравнение с ЕТ+А; c – контроли в сравнение с ЕТ-А; d – контроли в сравнение с ЕТ+А.

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.

3.2. Невропсихологично изследване

Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции и краткосрочната памет при групите са представени в таблица 14.

Таблица 14: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| | Контроли | ЕТ-А | ЕТ+А |
|----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| Digit span (forward) | 6,1 (0,8) ^{c, d} | 5,3 (0,7) | 5,0 (1,1) |
| Digit span(backward) | 4,9 (0,8) ^d | 4,3 (0,7) | 3,9 (1,0) |
| TMT-A | 47,7 (13,4) ^d | 56,8 (19,0) | 69,4(27,2) |
| TMT-B | 118,5 (33,7) ^d | 126,3(43,0) ^b | 211,0(95,6) |
| MCST | 6,0 (0,2) ^d | 5,5 (0,5) ^b | 4,3 (1,7) |
| Stroop test 1 | 81,6 (12,6) ^d | 78,0 (15,0) | 62,9 (11,1) |
| Stroop test 2 | 61,6 (10,6) ^d | 60,7 (12,8) ^b | 45,9 (8,3) |
| Stroop test 3 | 33,6 (6,1) ^d | 33,3 (9,7) | 25,6 (8,9) |

Данните са средно аритметични \pm SD. ЕТ- есенциален тремор; ЕТ-А – ЕТ пациенти без апатия; ЕТ+А – ЕТ пациенти с апатия; b – ЕТ-А в сравнение с

ET+A; c – контроли в сравнение с ET-A; d – контроли в сравнение с ET+A; TMT = Trail Making test; MCST = Modified Card Sorting Test;

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове. По отношение на всички използвани тестове за внимание и екзекутивни функции ET+A пациентите показват значимо по-ниски резултати спрямо здравите контроли, докато ET-A пациентите показват резултати, сходни на тези на здравите контроли. В допълнение ET+A пациентите показват значимо по-ниски резултати и спрямо ET-A 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.

Резултатите от теста за изследване на епизодична памет Free and Cued Selective Reminding Test са представени на таблица 15.

Таблица 15: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test).

| | Контроли | ET-A | ET+A |
|-----------------|-------------------------|------------|------------|
| Св Пр (брой) | 28,1 (3,8) ^d | 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) ^d | 10,2 (2,2) | 9,4 (1,3) |
| Общо Отд (брой) | 15,8 (0,4) ^d | 15,6 (0,5) | 15,1 (1,1) |

Данните са средно аритметични \pm SD. ET- есенциален тремор; ET-A – ET пациенти без апатия; ET+A – ET пациенти с апатия; b – ET-A в сравнение с ET+A; c – контроли в сравнение с ET-A; d – контроли в сравнение с ET+A; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд =

свободно отдалечено припомняне; ОбщОтд = общо отдалечено припомняне;

При изследване на вербалната епизодична памет (таблица 15) 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.

Резултатите от невропсихологичното изследване на реч и зрително-пространствени/конструктивни умения при трите групи са представени в таблица 16.

Таблица 16: Резултати от тестовете за реч и зрително-пространствени/конструктивни умения

| | Контроли | ET-A | ET+A |
|------------------------|-------------------------|------------|------------|
| BNT | 14,7 (0,4) | 14,7 (0,7) | 14,1 (1,4) |
| Литерална флуидност | 13,4 (3,1) ^d | 7,8 (3,8) | 11,5 (3,4) |
| Категориална флуидност | 22,7 (4,2) ^d | 21,0 (4,3) | 15,6 (3,3) |
| Конструиране | 10,1 (0,8) | 10,9 (0,3) | 9,6 (1,4) |
| Пентагон | 6,0 (0,0) | 6,0 (0,0) | 5,5 (0,9) |
| CDT | 9,6 (0,6) | 9,8 (0,2) | 9,6 (0,5) |

Данните са средно аритметични \pm SD. ET- есенциален тремор; ET-A – ET пациенти без апатия; ET+A – ET пациенти с апатия; b – ET-A в

сравнение с ET+A; c – контроли в сравнение с ET-A; d – контроли в сравнение с ET+A; BNT = Boston Naming Test, CDT = Clock Drawing Test;

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 ET+A пациентите имат значимо по-ниски резултати в сравнение със здравите контроли, докато ET-A нямат значими различия със здравите лица.

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.

Резултатите от корелациите между тежестта на тремора, изследвани посредством TRS, и изпълнението на невропсихологичните тестове при двете групи недементни и недепресивни ET пациенти с и без апатия са показани в таблица 17.

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 ($p=0,035$) (Таблица 17).

Таблица 17: Корелации между невропсихологичните резултати и тежестта на тремора според наличието или липсата на апатия

| | ET-A | ET+A |
|------------------------|-------|--------|
| BNT | 0,39 | -0,14 |
| Литерална флуидност | -0,34 | 0,32 |
| Категориална флуидност | 0,52 | -0,35 |
| Конструиране | 0,35 | 0,30 |
| Св Пр (брой) | -0,23 | 0,13 |
| Общо Пр (брой) | -0,33 | 0,05 |
| Разпознаване | -0,02 | -0,87* |
| Св Отд (брой) | -0,13 | 0,48 |
| Общо Отд (брой) | 0,06 | -0,02 |
| Digit span (forward) | -0,66 | -0,22 |
| Digit span(backward) | -0,70 | -0,34 |
| TMT-A | 0,49 | 0,47 |
| TMT-B | 0,43 | 0,71 |
| MCST | -0,21 | -0,41 |
| Stroop test 1 | -0,50 | 0,25 |
| Stroop test 2 | -0,21 | 0,02 |
| Stroop test 3 | -0,32 | -0,79* |

3.3. Обобщение

В настоящото проучване ние установяваме връзка между апатия и когнитивни нарушения при недементни и недепресивни ЕТ 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 ЕТ 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 (Maueux, R. et al., 1987). Това предполага, че апатията при ЕТ 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 ЕТ пациентите с апатия показват нарушения и в MCST и свободното припомняне на FCSRT, задачи без времеви ограничения.

При изследваните от нас ЕТ 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 ЕТ пациентите без апатия. Това насочва към извода, че появата на апатия при ЕТ 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 ЕТ 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 хорея на Хънтингтън. При хорея на Хънтингтън се съобщава за асоциация между появата на апатия и задълбочаване на дефицитите във внимание, екзекутивни функции и епизодична памет в ранния стадий на заболяването (Baudic, S. et al., 2006). При БП наличието на апатия се асоциира с нарушения в задачи за внимание и екзекутивни функции, които обаче са времево обвързани (като ТМТ, Stroop тест, вербална флуидност) (Santangelo, G. et al., 2018; Starkstein, S. et al., 1992), като някои автори съобщават и за нарушения в епизодичната памет (Starkstein, S. et al., 1992). Сантанджело и колеги (Santangelo, G. et al., 2018) установяват при изследваните от тях БП пациенти строга асоциация между появата на апатия и влошаването предимно в когнитивната подвижност (setshifting) и инхибиторния контрол, които от своя страна се медиират от префронталната кора и субкортикалните области (т.е. базалните ганглии). Функционални невроизобразяващи изследвания при БП установяват асоциация между

появата на апатия и намаляването на функционалните връзки на фронто-стриаталните кръгове предимно в лявата хемисфера (Baggio, H.C. et al., 2015), както и значима редукция на стриаталната допаминергина трансмисия (Pluck, G., Brown, R., 2015). Това предполага наличието на общ подлежащ процес за появата на апатията и влошаването на екзекутивните функции при БП, включващ увреда на връзките на префронтално-стриаталните кортикални кръгове, свързващи дорзолатералната префронтална кора, предната цингуларна кора и базалните ганглии.

Проучвания при пациенти с БА (Kuzis, G. et al., 1999) съобщават също за връзка между апатията и когнитивните функции като апатичните пациенти показват значимо по-лоши резултати както в някои аспекти на екзекутивни функции и епизодична памет, така и в областта на езика.

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). Едно възможно обяснение би могло да е свързано с по-напреднал стадий на заболяването. 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). Функционални невроизобразяващи изследвания, които дават информация за регионалния мозъчен кръвен ток и метаболизъм, насочват като подлежащи причини за развитието на

тремора при ЕТ въвличането на малкомозъчно-таламо-кортикалните пътища с водещо засягане на малкия мозък (Sharifi, S. et al., 2014). 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.

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, езекутивни 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

Проучвания, проведени при пациенти с есенциален тремор, установяват, че депресията е много по-честа и по-тежка при тях в сравнение със здрави лица (Fabbrini, G. et al., 2012; Chandran, V. et al., 2012; Lacerte, A. et al., 2014; Dogu, O. et al., 2005; Lombardi, W.J. et al., 2001). Нещо повече, при популационно базирано проучване, насочено върху изследване на депресията, NEDICES Study Group (Louis, E.D. et al., 2007) открива значима асоциация между депресията и ЕТ, като в последващия проспективен анализ се установява, че лицата, които съобщават за депресия, са с повишен риск за развитие на ЕТ. Най-често съобщаваните симптоми на депресия при ЕТ са нарушенията в концентрацията и умората (Li, Z.W. et al., 2011).

Редица проучвания през последните години обръщат внимание върху възможна връзка между появата на депресивни симптоми и развитието на леки когнитивни дисфункции (Barnes, D.E. et al., 2006; Baudic, S. et al., 2004; Geda, Y.E. et al., 2006) и деменция (Dotson, V.M. et al., 2010) при възрастни пациенти.

Малко проучвания до момента са изследвали възможната връзка между когнитивните нарушения, тежестта на тремора и депресивните симптоми при ЕТ пациентите като резултатите са доста противоречиви (Li, Z.W. et al., 2011; Sinoff, G. & Badarny, S., 2014; Higginson, C.I. et al., 2008). Докато някои автори установяват значима връзка между тежестта на тремора и депресията при ЕТ (Chandran, V. et al., 2012), то други изследователи не откриват такава (Huey, E.D. et al., 2018; Aslam, S. et al., 2017). По отношение на възможната връзка между общия когнитивен капацитет и депресията резултатите са също противоречиви: Хюи и съавтори установяват строга връзка между тежестта на нарушенията в

общия когнитивен капацитет и депресията (Huey, E.D. et al., 2018), докато други автори не установяват подобна зависимост (Higginson, C.I. et al., 2008; Li, Z.W. et al., 2011).

Една възможна причина за тези противоречиви резултати е включването в проучванията на когнитивно хетерогенна група пациенти, т.е. включването както на когнитивно интактни, така и дементни пациенти. Имайки предвид обаче, че обичайно дементните пациенти са с известни нарушения в самооценката, то би могло да се предполага неточно оценяване на депресивните симптоми при прилагане на самооценъчни скали и последващи отклонения в интерпретация на данните за ЕТ групата като цяло. Други възможни причини биха могли да са прилагането единствено на скали за обща когнитивна оценка и липсата на оценка на отделните когнитивни области.

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. Клинични характеристики

Лицата в проучването са подбирани сред амбулаторно болни, консултирани в МБАЛ "Александровска", Неврологична клиника, с тремор с/без данни за когнитивни нарушения, също така и сред болни, които са хоспитализирани за лечение и проследяване, както и по време на теренни проучвания из страната.

Проучването е проведено при 72 недементни ЕТ пациенти (32 без данни за депресивност и 40 с данни за депресивност) и 36 контролни лица.

Диагностичната процедура е идентична с тази, описана в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ

или МРТ изследване на главен мозък. Болните отговарят на критериите за клинично сигурна ЕТ, описани в параграф III.

Също така всички включени в това проучване пациенти с ЕТ не покриват DSM IV критериите за деменция.

Наличието на депресия се определя на базата на полуструктурирано интервю и резултатите от скалата на Beck за оценка на депресията (Beck Depression Inventory- BDI-II), като е използвана прагова стойност от 9/63. Всички пациенти в това проучване с оценка над 9 по BDI-II са допълнително консултирани с психиатър.

Данните от невропсихологичните тестове на болните са сравнени с тези на контролна група, съставена от 36 клинично здрави лица. Критериите за включване са описани в параграф III.

При сформирание на групите от пациентите с ЕТ без депресия и контролните лица е спазено условието за максималното им съответствие по възраст и образователен ценз, както и по тежест на двигателния дефицит на ЕТ пациентите без депресия с тези на ЕТ групата с депресия, с която ще бъдат сравнявани.

В проучването за оценка на общия когнитивен капацитет е използван общ сбор от Mini Mental State (MMS) и Dementia Rating Scale (DRS). Когнитивните функции при пациентите, както и при групата от здрави контроли, бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III.

Тежестта на тремора при ЕТ пациентите е оценена посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS).

Разликите между групите във възраст, образование, резултати от MMSE, MMP, DRS и подскалите на DRS са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две с Bonferroni. Разликите между групите пациенти по отношение на двигателния дефицит и продължителността на ЕТ се оценяват с помощта на nonpair t-test.

Демографските и клиничните характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи в проучването, са представени в таблица 18.

Таблица 18: Демографски и клинични характеристики на включените групи недементни ЕТ пациенти с и без депресия и контролните лица

| Характеристики | ЕТ (n=32) | депЕТ (n=40) | Контроли (n=36) |
|----------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------|
| Възраст | 66,2 (10,3) | 66,3 (6,2) | 63,1 (6,0) |
| Образование | 14,5 (2,4) | 13,2 (2,8) | 13,6 (2,6) |
| MMSE | 28,2 (1,3) | 28,1 (1,0) | 29,0 (0,8) ^{c, d} |
| DRS | 138,7 (3,5) | 136,8 (4,9) | 141,3 (1,4) ^{c, d} |
| Възраст на начало | 56,0 (14,6) | 54,6 (14,9) | NA |
| Продължителност на тремора | 11,9 (11,2) | 11,9 (11,9) | NA |
| TRS | 28,5 (7,7) | 32,4 (14,2) | NA |

Данните са средно аритметични \pm SD. ЕТ-ЕТ без депресия; депЕТ-ЕТ с депресия; MMSE = Mini Mental State Examination; ЕТ-ЕТ без депресия; депЕТ-ЕТ с депресия; DRS = Mattis Dementia Rating Scale; TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; b – ЕТ в сравнение с депЕТ; c – контроли в сравнение с ЕТ; d – контроли в сравнение с депЕТ.

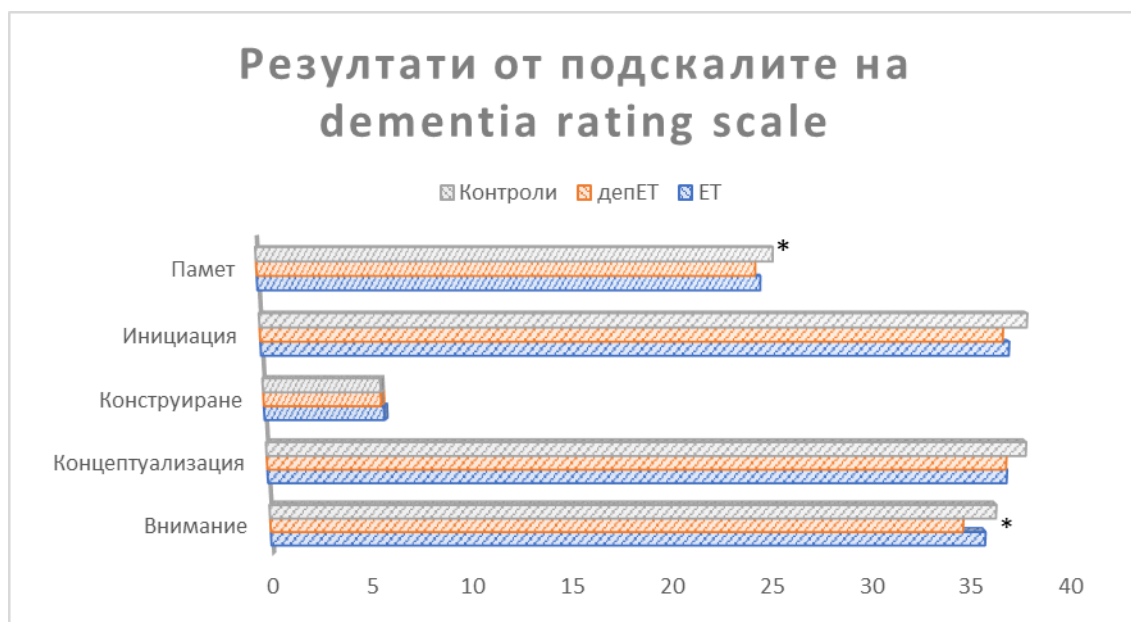
Резултатите от проведения вариационен анализ не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта и

образователния ценз. Не се отчитат също така разлики във възрастта на началото, продължителността и тежестта на тремора между двете групи пациенти. Анализът post-hoc (Bonferroni тест, $p < 0,05$) на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка установява значимо по-ниски резултати и при двете групи ЕТ пациенти в MMSE и DRS в сравнение със здравите контроли, без значими разлики между двете групи пациенти.

4. 2. Особенности на разпространението на когнитивния дефицит

Резултатите от подskalите на DRS за изследване на отделните когнитивни области са представени на фигура 7.

Фигура 7: Резултати от подskalите на Dementia Rating Scale



*Значима разлика между депресивните ЕТ пациенти и контролите; ЕТ-ЕТ без депресия; депЕТ-ЕТ с депресия;

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при подтестовете за внимание и памет. По отношение на подтестовете за внимание и памет се наблюдават значимо по-ниски резултати при ЕТ

пациентите с депресия в сравнение със здравите лица, докато недепресивните ЕТ пациенти не показват значими различия спрямо контролните лица в нито една от изследваните когнитивни области.

4.3. Невропсихологично изследване

Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието/екзекутивните функции и краткосрочната памет при групите са представени в таблица 19.

Таблица 19: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| | Контроли | ЕТ | депЕТ |
|----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| Digit span (forward) | 6,1 (0,8) ^{c, d} | 5,3 (0,9) | 5,1 (0,9) |
| Digit span(backward) | 4,9 (0,8) ^{c, d} | 4,1 (0,9) | 4,1 (0,9) |
| TMTA | 47,7 (13,4) ^d | 50,7 (20,1) ^b | 65,1(19,2) |
| TMT-B | 118,5 (33,7) ^d | 155,5(66,5) | 178,0(70,8) |
| MCST | 5,5 (0,9) ^d | 4,6 (1,3) ^b | 6,0 (1,7) |
| Stroop test 1 | 81,6 (12,6) ^d | 80,3 (13,7) | 71,0 (12,6) |
| Stroop test 3 | 33,6 (6,1) | 33,6 (13,7) | 27,8 (8,8) |

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;

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове. По отношение на TMT-A и B, 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 TMT-A и MCST и спрямо ЕТ без депресия. В останалите тестове (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.

При изследване на вербалната епизодична памет посредством Free and Cued Selective Reminding Test (таблица 20) пост-hoc анализът показва значително по-ниски резултати само в свободното отдалечено припомняне при ЕТ с депресия в сравнение с контролните лица.

Таблица 20: Резултати от изпълнението на FCSRT (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) ^d | 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; b – ЕТ в сравнение с депЕТ; c – контроли в сравнение с ЕТ; d – контроли в сравнение с депЕТ; СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне;

Не се установяват значими разлики между трите групи в непосредственото припомняне и разпознаването.

Резултатите от невропсихологичното изследване на реч и зрительно-пространствени/конструктивни умения при трите групи са представени в таблица 21.

Таблица 21: Резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни умения

| | Контроли | ЕТ | депЕТ |
|------------------------|----------------------------|------------|------------|
| BNT | 14,7 (0,4) | 14,9 (0,4) | 14,3 (1,3) |
| Литерална флуидност | 13,4 (3,1) ^{c, d} | 8,8 (3,7) | 10,6 (3,4) |
| Категориална флуидност | 22,7 (4,2) ^d | 20,4 (4,7) | 19,7 (4,2) |
| Конструиране | 10,1 (0,8) | 10,7 (1,0) | 10,6 (0,8) |
| Пентагон | 6,0 (0,0) | 5,9 (0,5) | 5,7 (0,7) |
| CDT | 9,6 (0,6) | 9,7 (0,6) | 9,4 (1,0) |

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; BNT = Boston Naming Test, CDT = Clock Drawing Test.

По отношение на теста за назоваване (BNT) анализът на данните не показва значима разлика между трите групи. При тестовете за оценка на вербалната флуидност анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект и при двата теста. 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. По отношение на тестовете за оценка на конструктивни и зрително-пространствените умения (CDT) post-hoc анализът показва сравними резултати при трите изследвани групи лица.

4.4. Обобщение

В настоящото проучване установяваме значимо по-ниска обща когнитивна оценка и при двете групи недементни ЕТ пациенти в сравнение със съответстващи по възраст и образователен ценз контролни лица, независимо от липсата или наличието на депресивни симптоми. Появата на депресивни симптоми при недементните ЕТ пациенти обаче е свързана със значимо задълбочаване на нарушенията във внимание/екзекутивни функции и отчасти извличането от епизодичната памет. При това появата на депресия не е обвързана със значимо задълбочаване в тежестта на тремора при изследваните от нас недементни ЕТ пациенти.

В настоящото проучване установяваме значително по-голям дефицит във внимание и памет при недементните ЕТ пациенти с депресия посредством използване на подskalите на Mattis Dementia Rating Scale (DRS), като тези данни се потвърждават и от подробната невропсихологична батерия. Mattis Dementia Rating Scale е често използван тест за глобална когнитивна оценка, който е особено чувствителен към фронто-подкорови дефицити. Тази скала е показала по-добра валидност в сравнение с MMSE при оценка на когницията при пациенти с БП (Brown, G.G. et al., 1999). При пациенти с БП DRS е валидна скала за оценка на общото ниво на когнитивно функциониране при недементни (Brown, G.G. et al., 1999) и дементни (Llebaria, G. et al., 2008) пациенти. Нейните подскали долавят специфичните когнитивни нарушения в подгрупи от

недементни (Brown, G.G. et al., 1999) и дементни пациенти с БП (Janvin, C.C. et al., 2006).

По отношение на наблюдавана от нас връзка между нарушенията във внимание/екзекутивни функции и памет при ЕТ пациентите с депресия, установяваме, че подобни резултати са съобщавани и при проучвания върху възрастни пациенти с униполярна депресия (Baudic, S. et al., 2004). При сравнително проучване между депресивни пациенти с и без ЕТ Ли и колеги (Li, Z.W. et al., 2011) не установяват значими разлики в нивото на общото когнитивно функциониране (измерено посредством MMSE) и тежестта на депресията (измерена посредством общата оценка на Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). При все това депресивните ЕТ пациенти са показали много по-изразени проблеми във вниманието (на базата на данните от Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), като тези нарушения са показали строга връзка с тежестта на тремора. При проучвания върху ЕТ пациенти някои други автори също установяват връзка между когнитивните дефицити и появата на депресия, макар и данните да са базирани на скали за оценка на общия когнитивен капацитет, а не на оценка на отделните когнитивни области (Li, Z.W. et al., 2011; Sinoff, G. & Badarny, S., 2014; Huey, E.D. et al., 2018).

При сравняване на тежестта на тремора между недементните ЕТ пациенти с и без депресия обаче в настоящото проучване 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).

Хюи и колеги (Huey, E.D. et al., 2018) наблюдават връзка между когнитивни симптоми, нарушения в ежедневно функциониране и депресивни симптоми при ЕТ пациентите. Подобна връзка е наблюдавана и при болни с други дегенеративни заболявания, включително болест на Алцхаймер (БА) (Lyketsos, C.G. et al., 2002) и (БП) (Chen, J.J. and Marsh, L., 2013). При БА и БП изглежда, че подлежащият дегенеративен процес има директен ефект върху депресивните симптоми, независимо от инвалидизацията посредством обхващане от дегенеративния процес и на мозъчни структури, директно въввлечени в регулацията на настроението. 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 пингментните неврони в локус церулеус и наличието на по-голям брой неврофибриларни натрупвания при ЕТ в сравнение с контроли. Намалението на пингментните 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 допринесе за наблюдаваните нарушения при ЕТ пациентите.

Много двигателни заболявания през последните години, включително БП, са били преоценени като мултисистемни заболявания с моторни, когнитивни, психиатрични и други (вкл. автономни) симптоми. Проучванията през последните години предполагат, че е възможно ЕТ да е също с подобна мултисистемна презентация. Редица проучвания върху депресията при ЕТ насочват, че депресивните симптоми и депресията при ЕТ може да са често недооценени и съответно нелекувани. В своето проучване Хюи и колеги (Huey, E.D. et al., 2018) установяват, че над 60% от депресивните пациенти не са били лекувани (т.е. не са приемали антидепресанти). Промяната във възприемането на депресивните симптоми при ЕТ като отделен симптом на самото заболяване би могло да подобри диагностиката и лечението на депресията при ЕТ, подобно на промените при БП (Cheng, E.M. et al., 2010).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. В допълнение резултатите от настоящото изследване предполагат, че Mattis Dementia Rating Scale би могла да е добра скринингова скала за долавяне на нарушения, както в общото ниво на когнитивно функциониране, така и в отделни когнитивни области при недементни ЕТ с депресия.

5. Сравнително ¹²³I-Ioflupane еднофотонната емисионна томография (DatScan) изследване при пациенти с болест на Паркинсон според стадият на заболяването

Предходни SPECT проучвания показват намалена плътност в стриатума на допаминови транспортери (DAT) при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон (Asenbaum et al., 1998; Benamer et al., 2000; Pirker et al., 2000; Spiegel et al., 2005).

Предполага се, че DAT-SPECT би могла да играе роля в прогнозата за БП. Наличната до момента литература, която изследва връзката между допаминергичната стриатална дисфункция (изследвана посредством DAT-SPECT) от една страна и прогресията на нарушенията при болестта на Паркинсон е с доста противоречиви резултати (Winogrodzka et al., 2001; Winogrodzka A et al., 2001; Booij J et al., 1997; Tissingh G et al., 1998).

Едно възможно обяснение за тези противоречиви резултати е прилагането до момента в изследванията на недостатъчно сензитивни диагностични критерии за определяне на клиничните граници между ранна и напреднала болест на Паркинсон. 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 по-точно диагностициране на пациентите с ранна и напреднала БП (Antonini et al., 2018).

Целта на настоящото проучване е сравняване 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. В допълнение да се изследва връзката на потенциалните маркери с демографските и клиничните (моторни и немоторни) характеристики на изследваните БП пациенти.

5.1. Клинични характеристики

Проучването е проведено в Александровска болница, София при 76 БП пациенти.

Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III., като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък.

Болните отговарят на критериите за клинично сигурна болест на Паркинсон, описани в параграф III. Особено внимание е обърнато на подбора на болните, за да не бъдат включени пациенти с данни за мозъчно-съдова болест и такива с деменция (критерии посочени в параграф III). За определяне на стадия на заболяването – ранна и напреднала болест на Паркинсон - са използвани описаните също в параграф III. критерии за стadiите на заболяването.

Разликите между двете групи болни са изследвани посредством non-pair t-test.

Когнитивните функции при пациентите бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III. Клиничната оценка е проведена на базата на UPDRS, а поведенческата оценка на субтестове и съкратени версии на широко използвани методики, които също са описани в параграф III.

Анализът на ^{123}I -IOFLUPANE SPECT изобразяването е полуколичествен въз основа на разположението на региони от интерес (ROI) в стриатума и на фонев регион, лишен от специфично обвързване, в случая окципитална област, което позволява оценка на DAT свързването.

При определяне на групите БП пациенти на такива без нарушение в натрупването на ^{123}I -IOFLUPANE в нуклеус каудатус и такива с нарушение в натрупването на ^{123}I -IOFLUPANE в единия или двата нуклеус каудатус са използвани нормативни данни на лабораторията.

5.2. Сравнително изследване на резултатите от ¹²³I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) при БП пациентите според стадия на заболяването

Демографските и клиничните характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи в първата част от сравнителния анализ, са представени на таблица 22.

Таблица 22: 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= |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------|
| Актуална възраст | 57,0 (10,1) | 59,7 (11,7) | 0,411 |
| Продължителност на заболяването | 2,0 (1,2) | 9,1 (3,4)* | 0,0001 |
| Възраст на начало | 55,3 (9,9) | 53,8 (15,8) | 0,771 |
| MMSE | 28,4 (1,3) | 27,8 (1,0) | 0,381 |
| MMP | 29,1 (1,4) | 26,3 (3,9) | 0,233 |
| H&Y stage | 1,9 (0,4) | 3,2 (0,6)* | 0,0001 |

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

На таблица XX 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 възрастта на начало на заболяването. Не се отчитат също така разлики в глобална когнитивна оценка измерена посредством MMSE и MMP между двете групи пациенти.

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.

На таблица 23 при сравняване на натрупването на ^{123}I -IOFLUPANE в стриатума 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 ^{123}I -IOFLUPANE в сравнение с пациентите в ранен стадий на заболяването.

Таблица 23: Разлики в натрупването на радиофармацевтика между двете групи БП пациенти с ранен (БП-Р) и напреднал (БП-Н) стадий на заболяването

| Характеристики | БП-Р | БП-Н | P= |
|------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Striatum total/Осс | 2,1 (0,5) | 1,7 (0,4)* | 0,004 |
| Striatum Left Total/Осс | 2,1 (0,5) | 1,7 (0,5)* | 0,004 |
| Striatum Right Total/Осс | 2,1 (0,5) | 1,7 (0,4)* | 0,008 |
| Caudatus left/Осс | 2,5 (0,7) | 1,9 (0,5)* | 0,009 |
| Putamen left/Осс | 1,8 (0,5) | 1,6 (0,4) | 0,128 |
| Caudatus right/Осс | 2,5 (0,6) | 2,0 (0,6)* | 0,013 |
| Putamen right/Осс | 1,8 (0,5) | 1,6 (0,5) | 0,052 |
| Striatum left/right | 1,0 (0,1) | 1,0 (0,1) | 0,833 |
| Caudatus left/Putamen left | 1,4 (0,3) | 1,2 (0,2) | 0,064 |
| Caudatus right/Putamen right | 1,4 (0,3) | 1,4 (0,2) | 0,520 |

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

5.3. Сравнително изследване между групите недементни пациенти с болест на Паркинсон с нормално и намалено натрупване на радиофармацевтика в нуклеус каудатус

Демографските и клиничните характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи във втората част от сравнителния анализ, са представени на Таблица 24.

Таблица 24: Демографски и клинични характеристики на двете групи БП пациенти

| Характеристики | БП-ННК (n=58) | БП-РНК (n=18) | P= |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Актуална възраст | 55,3 (6,9) | 57,5 (9,5) | 0,492 |
| Продължителност на заболяването | 2,2 (2,8) | 3,8 (3,5) | 0,189 |
| Възраст на начало | 53,1 (7,1) | 54,3 (9,3) | 0,702 |
| MMSE | 29,1 (0,7) | 27,9 (1,3)* | 0,021 |
| MMP | 29,2 (1,6) | 28,4 (2,4) | 0,381 |
| H&Y stage | 2,3 (0,81) | 2,1 (0,6) | 0,643 |

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; MMP = Mini Mental Parkinson; H&Y = Hoehn & Yahr стадия; * $p < 0,05$;

Резултатите от проведения t-test не показват значими разлики между групите по отношение на актуалната възраст и възрастта на начало на двигателните симптоми. Не се наблюдават значими разлики и в тежестта и продължителността на двигателните симптоми (H&Y stage) между двете групи болни.

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка 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. Резултатите от ММП скалата за глобална когнитивна оценка не показват значими разлики между двете групи.

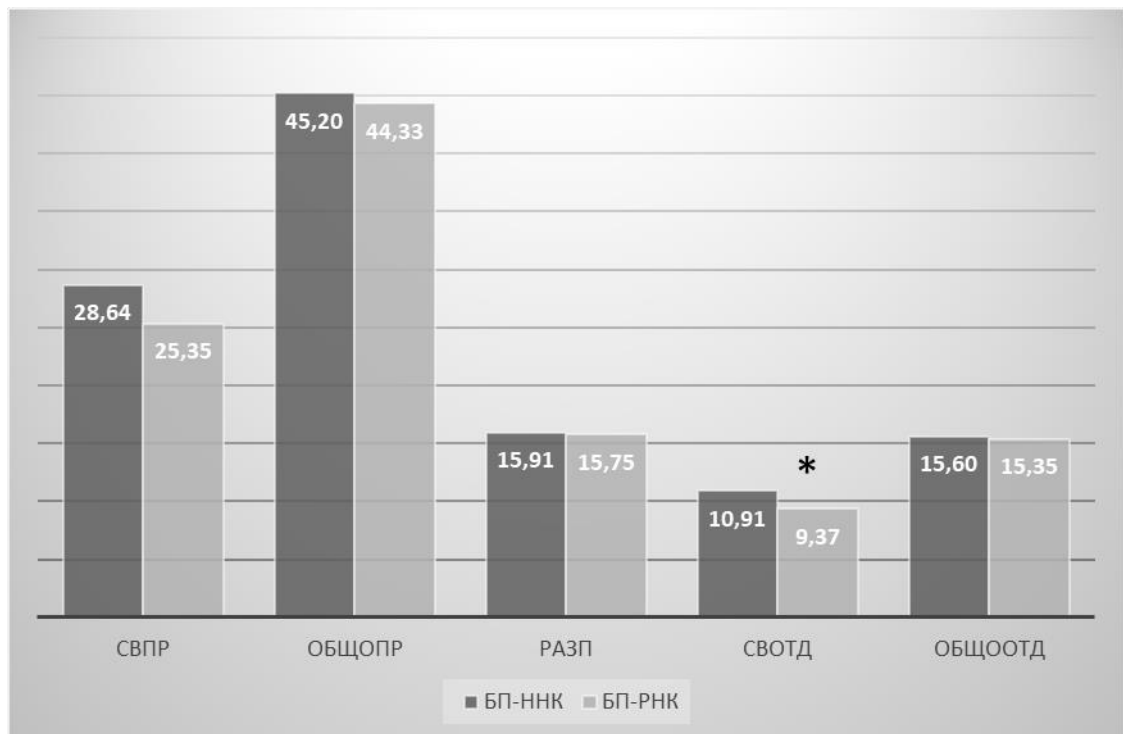
Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието и екзекутивните функции при двете групи са представени в таблица 25. Анализът на данните посредством t-test не показва значими разлики между групите. При Stroop test част 2, обаче се наблюдава тенденция за по-ниски резултати при БП пациентите с намалено натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус в сравнение с БП пациентите с нормално натрупване на 123I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус.

При теста за оценка на краткосрочната памет (digit span forward) (таблица 25) анализът на данните не показва значими различия между двете групи БП пациенти.

Таблица 25: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| Характеристики | БП-ННК | БП-РНК | P= |
|-----------------------|---------------|---------------|-----------|
| Digit span (forward) | 5,9 (0,8) | 6,1 (1,3) | 0,731 |
| Digit span (backward) | 4,6 (0,7) | 4,1 (1,3) | 0,29 |
| TMT-A (sec) | 41,0 (18,5) | 46,3 (15,6) | 0,45 |
| TMT-B (брой) | 23,4 (1,7) | 23,3 (1,0) | 0,77 |
| TMT-B (sec) | 108,3 (63,0) | 117,4 (40,0) | 0,66 |
| MCST (категории) | 5,2 (1,4) | 5,6 (1,1) | 0,46 |
| MCST (ПЕ) | 2,1 (2,8) | 1,7 (3,3) | 0,78 |
| Stroop test 1 | 83,6 (13,9) | 78,9 (14,6) | 0,44 |
| Stroop test 2 | 67,6 (13,0) | 59,0 (9,5) | 0,06 |
| Stroop test 3 | 39,3 (11,4) | 33,8 (11,0) | 0,24 |

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; TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации.



Фигура 8: 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. $P < 0,05$

При изследване на вербалната епизодична памет (фигура 8) t-test анализът показва значимо по-ниски резултати в свободното отдалечено припомняне при групата на БП пациентите с намалено натрупване на ^{123}I -IOFLUPANE в нуклеус каудатус в сравнение с БП пациентите с нормално натрупване на ^{123}I -IOFLUPANE в нуклеус каудатус.

В свободното припомняне, общо (непосредствено и отдалечено) припомняне, както и в разпознаването не се наблюдават значими различия между изследваните групи.

По отношение на теста за оценка на назоваването (BNT) (таблица 26) анализът на данните не показва значими разлики между двете групи пациенти.

Таблица 26: Резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности

| | БП-ННК | БП-РНК | P= |
|------------------------|---------------|---------------|-----------|
| BNT | 14,5 (0,9) | 14,4 (0,9) | 0,82 |
| Литерална флуидност | 12,5 (4,7) | 11,0 (5,0) | 0,48 |
| Категориална флуидност | 20,2 (5,0) | 21,9 (4,2) | 0,41 |
| Конструиране | 10,5 (0,6) | 9,8 (1,08)* | 0,04 |
| Пентагон | 5,6 (1,2) | 5,9 (0,2) | 0,31 |
| CDT | 8,9 (0,6) | 8,9 (1,2) | 0,94 |

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; BNT = Boston Naming Test; CDT = Clock Drawing Test

При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) (таблица 26) t-test също не показва значими междугрупови разлики. При тестовете, които оценяват конструктивни умения (конструиране и пентагон) (таблица 26), анализът на данните показва значими различия между изследваните групи лица в теста за конструиране, но не и при

прерисуване на пентагон. По отношение на теста за оценка на зрително-пространствени умения (CDT) t-test анализът не показва значимо разлики между двете групи.

Таблица 27: Резултати от скалите за немоторна оценка

| | БП-ННК | БП-РНК | P= |
|---------------------------|----------------|---------------|-----------|
| Beck Depression Inventory | 5,8 (1,9) | 11,8 (7,9)* | 0,04 |
| Epworth sleepiness scale | 5,0 (2,2) | 7,5 (4,7) | 0,34 |
| 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 |
| PDQ 39 (общо) | 26,3 (26,1) | 43,4 (34,3) | 0,39 |
| Apathy scale | 11,0 (3,4) | 7,7 (5,2) | 0,27 |

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**; **PDQ-39** - Parkinson's Disease Questionnaire;

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други неоторни прояви (Таблица 27) 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), скалата за апатия (Apathy scale), както и в скалата за оценка на качеството на живот (PDQ 39). При подскалите на NMSS за оценка на сърдечно-съдови оплаквания, настроение, внимание, гастроинтестинални, уринарни и други неоторни оплаквания също не се наблюдават значими разлики между двете групи пациенти.

При изследване на моторните симптоми (таблица 28) резултатите от анализа не показват значими разлики между БП пациентите с намалено натрупване на ¹²³I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус и БП пациентите с нормално натрупване на ¹²³I-IOFLUPANE в нуклеус каудатус по отношение на оценката на тежестта на моторните симптоми (UPDRS III) и усложненията от терапията (UPDRS IV). Не се наблюдават значими разлики между двете групи в UPDRS I и UPDRS V.

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.

Таблица 28: Резултати от подskalите на UPDRS

| | БП-ННК | БП-РНК | P= |
|-----------|---------------|---------------|-----------|
| UPDRS I | 1,1 (1,7) | 1,9 (1,6) | 0,28 |
| 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 |
| UPDRS V | 0,5 (0,8) | 0,9 (1,0) | 0,31 |

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; UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*;

5.4. ОБОБЩЕНИЕ

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 виво невроизобразяващи проучвания предполагат, че функцията на нуклеус каудатус е запазена в ранните стадии на БП. Всъщност, допаминергичните неврони в субстанция nigra дегенерират в селективен модел с най-ранна и най-тежка загуба на вентралния ред проектиращ към задния путамен и опашката на нуклеус каудатус, като се последват от проекциите от дорзалния слой към главата на нуклеус каудатус, глобус палидус и неокортекса (Kish et al., 1988; Feanley et al., 1991).

Редица предходни невроизобразяващи проучвания, които използват Еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) и Позитронна

емисионна томография (PET) с допаминергични маркери (Winogrodzka et al., 2003, Seibyl et al., 1995; Innis et al., 1993) потвърждават, 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). Паскуини и колеги през 2019 год (Pasquini et al., 2019) съобщават за едностранна или двустранна допаминергична дисфункция отразена посредством редукция на ^{123}I -FP-CIT свързването < -2 SDs в сравнение с контролни лица в приблизително половината (48,4%) от изследваните от тях нелекувани БП пациенти с начало на заболяването до 2 години. Тази находка показва, 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.

В допълнение, при последващото сравнително изследване между пациентите с и без намаление в натрупването на радиофармацевтика в нуклеус каудатус ние установяваме, че значимо намаление в натрупването на радиофармацевтика в нуклеус каудатус се свързва с влошаване в някои

немоторни симптоми (когниция, депресия и сън) и ежедневното функциониране, но не и в моторните симптоми при недементните БП пациенти.

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 зрително-пространствени/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-Garcia et al., 2017). Паскуини и колеги през 2019 год (Pasquini et al., 2019) установяват, че двустранната допаминергична дисфункция на нуклеус каудатус се свързва с по-ниска глобална когнитивна оценка при БП пациентите (изследвана посредством MoCA) независимо от натрупването на радиоизотопа в путамена. Други автори също така съобщават, че натрупването на DAT в нуклеус каудатус може да е предиктор за нарушенията в екзекутивните функции (Nobili et al., 2010; Arnaldi et al., 2012), зрително-пространствените умения и вербалната епизодична памет при новооткрити пациенти с БП (Arnaldi et al., 2012).

В настоящото проучване ние установяваме 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 редукцията на наличния DAT в стриатума и депресивните симптоми (Pasquini et al., 2019; Rektorova et al., 2008; Weintraub et al., 2005; Hesse et al., 2009). Вринд и колеги (Vriend et al., 2013) установяват негативна асоциация между свързването на ¹²³I-FP-CIT в десния нуклеус каудатус и тежестта на депресивните симптоми. Паскуини и колеги (Pasquini et al., 2019) в своето проучване също така предполагат, че ранната двустранна допаминергична дисфункция на нуклеус каудатус се асоциира с увеличена честота на клинично значимата депресия и влошаване на депресивните симптоми независимо от допаминергичната дисфункция в путамена.

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 подskalата 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). Тези нарушения са свързани с едни от най-честите оплаквания при БП пациентите (Politis et al., 2010). Два от тези аспекти на сънните нарушения, т.е. EDS и RBD, са изследвани поотделно в невроизобразяващи изследвания с допаминови маркери (Pavese et al., 2012; Harper et al., 2007). EDS е тенденцията за много почесто и бързо заспиване през деня отколкото е обичайно (Dhawan et al., 2006). Хапе и колеги (Harper et al., 2007) установяват връзка между

намалената наличност на DAT в нуклеус каудатус и в по-малка степен в стриатум и путамем с нарастването на ексцесивната дневна сънливост при БП пациентите. REM sleep behaviour disorder (RBD) е друг аспект на сънните нарушения при БП, който се характеризира с загуба на мускулна инхибиция по време на REM съня, което води до физическа активност в резултат на насилствени и опасни кошмари (Jiang et al., 2016; Schenck et al., 2013). 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 значима връзка само 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 ежедневно 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

При епидемиологични проучвания (LaRoia H, 2011) се съобщава за повишен риск от развитието на БП при пациенти с ЕТ, като пациентите с ЕТ имат около четири до пет пъти по-голям риск за развитие на БП (Benito-Leo'n J, 2009; Labiano-Fontcuberta A, 2012; Louis ED, 2016). Въпреки връзката между тези две състояния до момента има ограничен брой проучвания в насока изследване на невропсихологични и клинични маркери за диференциране на болестта на Паркинсон от есенциалния тремор, като резултатите са доста противоречиви (Ozen Barut B, 2013; Sengul Y, 2015; Bengel J, 2014; Sánchez-Ferro A et al., 2017; Puertas-Martin V et al., 2017).

Редица невроизобразяващи изследвания, както и невропатологични изследвания съобщават за наличието на подгрупа ЕТ пациенти с наличието на невропатологични (наличие на телца на Леви) и невроизобразяващи (допаминергични пресинаптини абнормности) маркери за БП (Louis ED et al., 2007; Coria et al., 2012). Би могло да се предполага, че тези ЕТ пациенти е възможно да развият БП (ЕТ+БП) във времето, докато останалата по-голяма група от ЕТ пациентите няма да развият БП през своя живот. От друга страна известно е, че БП е много хетерогенна група с различни клинични фенотипове и молекулни пътища водещи до различна манифестация на заболяването. Следователно може да се предположи, че ЕТ+БП представлява специфична БП-подгрупа, която може да бъде клинично диференцирана от „чистата“ БП не само на базата на специфичните за ЕТ моторни черти и която би могла да има не само различна клинична изява от ЕТ и БП, но също така и различна прогресия.

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 ^{123}I -IOFLUPANE SPECT (DATSCAN), невропсихологично и клинично изследване на групи пациенти с „чист“ ЕТ, „чиста“ БП и ЕТ+БП.

6.1. Сравнително ^{123}I -IOFLUPANE ЕДНОФОТОННАТА ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ (DATSCAN) изследване между пациенти с ЕТ и придружаваща БП (ЕТ+БП), „чист“ ЕТ и „чиста“ БП

6.1.1 Клинични характеристики

Проучването е проведено в Александровска болница, София, при 24 ЕТ пациенти, 11 ЕТ+БП пациенти и 77 БП пациенти.

Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък.

Болните отговарят на критериите за клинично сигурна болест на Паркинсон и есенциален тремор, описани в параграф III. Особено внимание е обърнато на подбора на болните, за да не бъдат включени пациенти с данни за мозъчно-съдова болест и деменция (критерии описани в параграф III).

Разликите между групите във възраст на начало, актуална възраст, продължителност на заболяването и резултати от MMSE и натрупването на ^{123}I -IOFLUPANE в отделните области на интерес в стриатума са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ) (BMDP, 1990). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две посредством Bonferroni. Разликата в стадия на заболяването, измерен посредством Hoehn & Yahr скалата между БП и ЕТ+БП групите болни, е изследвана посредством non-pair t-test. Връзките на демографските и клинични характеристики на отделните

групи пациенти с натрупването на 123I-IOFLUPANE в отделните области на интерес в стриатума са изследвани посредством Pearson correlation.

Анализът на 123I-IOFLUPANE SPECT изобразяването е полуколичествен въз основа на разположението на региони от интерес (ROI) в стриатума и на фонев регион, лишен от специфично обвързване, в случая окципитална област, което позволява оценка на DAT свързването.

Демографските и клиничните характеристики на включени групи пациенти в тази част от проучването са представени на таблица 29.

Таблица 29: Характеристики на ЕТ, ЕТ+БП и БП групите пациенти участващи в 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) сравнителното проучване

| Характеристики | ЕТ (n=24) | ЕТ+БП (n=11) | БП (n=77) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Актуална възраст | 62,3 (10,5) | 55,9 (16,3) | 57,4 (10,3) |
| Продължителност на заболяването | 8,1 (10,9) ^b | 6,1 (6,9) | 3,0 (3,0) |
| Възраст на начало | 53,9 (16,5) | 49,7 (22,3) | 55,1 (10,8) |
| MMSE | 27,9 (1,4) | 27,8 (1,3) | 27,9 (2,2) |
| H&Y stage | - | 2,0 (0,4) | 2,1 (0,7) |

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

Резултатите от проведения вариационен анализ (таблица 29) не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта на начало на моторните симптоми и актуалната възраст. Не се отчитат също така разлики в стадия на заболяването изследван посредством H&Y stage между двете групи пациенти - тези с „чиста“ БП и тези с ЕТ+БП. Анализът post-hoc (Bonferroni тест, $p < 0,05$) на резултата от продължителността на заболяването установява значимо по-голяма продължителност на заболяването при пациентите с „чист“ ЕТ в сравнение с „чиста“ БП. Не се наблюдават значими разлики в продължителността на заболяването между пациентите с ЕТ+БП и останалите две групи пациенти. Анализът на данните с ANOVA не показва значим групов ефект при теста за глобална когнитивна оценка (MMSE).

6.1.2. Сравнително ¹²³I-IOFLUPANE еднофотонната емисионна томография (DATSCAN) изследване

На таблица 30 при сравняване на натрупването на ¹²³I-IOFLUPANE анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при стриатум (общ, ляв и десен), нуклеус каудатус (ляв и десен) и путамен (в ляво и дясно).

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-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 радиофармацевтика 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).

Таблица 30: Разлики в натрупването на радиофармацевтика между трите групи пациенти

| Характеристики | ЕТ | ЕТ+БП | БП |
|------------------------------|--------------------------|--------------|-----------|
| Striatum total/Occ | 3,1 (0,3) ^{a,b} | 2,2 (0,3) | 2,1 (0,5) |
| Striatum Left Total/Occ | 3,1 (0,3) ^{a,b} | 2,2 (0,3) | 2,1 (0,5) |
| Striatum Right Total/Occ | 3,2 (0,4) ^{a,b} | 2,2 (0,3) | 2,1 (0,5) |
| Caudatus left/Occ | 3,5 (0,5) ^{a,b} | 2,6 (0,5) | 2,4 (0,7) |
| Putamen left/Occ | 2,8 (0,4) ^{a,b} | 1,9 (0,3) | 1,8 (0,5) |
| Caudatus right/Occ | 3,6 (0,5) ^{a,b} | 2,6 (0,5) | 2,4 (0,6) |
| Putamen right/Occ | 2,9 (0,4) ^{a,b} | 1,9 (0,3) | 1,8 (0,5) |
| Striatum left/right | 1,0 (0,1) | 1,0 (0,1) | 1,0 (0,1) |
| Caudatus left/Putamen left | 1,2 (0,2) | 1,4 (0,2) | 1,4 (0,3) |
| Caudatus right/Putamen right | 1,3 (0,2) | 1,4 (0,2) | 1,4 (0,3) |

Данните са средни аритметични \pm SD. * $p < 0,05$; а – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; b – ЕТ в сравнение с БП; c – ЕТ+БП в сравнение с БП.

На таблица 31 са представени резултатите от проведения корелационен анализ между натрупването на ¹²³I-IOFLUPANE в различните региони на интерес и демографски/клинични характеристики при пациентите с есенциален тремор.

Таблица 31: Корелации между натрупването на радиофармацевтика и демографски/клинични фактори при ЕТ пациентите.

| | Актуална възраст | Продълж. Заболяване | Възраст начало | MMSE |
|---------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-----------------|
| Striatum total/Occ | -0,146 0,495 | -0,291 0,179 | 0,107 0,626 | -0,352 0,238 |
| Striatum Left Total/Occ | -0,221 0,299 | -0,270 0,213 | 0,047 0,831 | -0,329 0,272 |
| Striatum Right Total/Occ | -0,046 0,830 | -0,281 0,195 | 0,163 0,458 | -0,347 0,245 |
| Caudatus left/Occ | -0,223 0,295 | -0,221 0,311 | 0,012 0,955 | -0,136 0,657 |
| Putamen left/Occ | 0,007 0,976 | -0,394 0,063 | 0,285 0,188 | -0,254 0,403 |
| Caudatus right/Occ | -0,082 0,705 | -0,262 0,228 | 0,122 0,578 | -0,066 0,830 |
| Putamen right/Occ | 0,073 0,736 | -0,230 0,290 | 0,218 0,317 | -0,291 0,334 |
| Striatum left/right | -0,228 0,285 | 0,036 0,869 | -0,163 0,458 | 0,114 0,710 |
| Caudatus left/Putamen left | -0,215 0,313 | 0,080 0,716 | -0,197 0,367 | 0,072 0,814 |
| Caudatus right/Putamen right | -0,123 0,587 | -0,110 0,635 | -0,023 0,920 | 0,216 0,478 |

Резултатите от анализа не показват значими корелации между възрастта (актуална и на начало на моторните симптоми) и натрупването на 123I-IOFLUPANE в изследваните региони на интерес в стриатума.

Не се установяват при ET пациентите също така и корелации на натрупването на 123I-IOFLUPANE с продължителността на двигателните нарушения и глобалната когнитивна оценка (MMSE).

При проведения корелационен анализ (Таблица 32) между натрупването на 123I-IOFLUPANE в различните региони на интерес в стриатума и демографски/клинични характеристики при пациентите с есенциален тремор и придружаващ паркинсонизъм (ET+БП) се наблюдават някои значими корелации.

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 ET+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).

Таблица 32: Корелации между натрупването на радиофармацевтика и демографски/клинични фактори при ЕТ+БП пациентите.

| | Актуална възраст | Продълж. заболяване | Възраст начало | MMSE | H&Y stage |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|--------|-----------|
| Striatum total/Occ | 0,035 | -0,303 | 0,288 | -0,400 | -0,533 |
| | 0,918 | 0,428 | 0,452 | 0,432 | 0,139 |
| Striatum Left Total/Occ | -0,024 | -0,135 | 0,157 | -0,300 | -0,554 |
| | 0,945 | 0,729 | 0,686 | 0,564 | 0,122 |
| Striatum Right Total/Occ | 0,087 | -0,406 | 0,405 | -0,473 | -0,490 |
| | 0,800 | 0,213 | 0,280 | 0,343 | 0,181 |
| Caudatus left/Occ | 0,063 | -0,200 | 0,224 | -0,388 | -0,748* |
| | 0,854 | 0,605 | 0,562 | 0,447 | 0,020 |
| Putamen left/Occ | -0,146 | -0,053 | 0,004 | -0,197 | -0,270 |
| | 0,669 | 0,892 | 0,991 | 0,708 | 0,482 |
| Caudatus right/cc | 0,224 | -0,335 | 0,444 | -0,303 | -0,673* |
| | 0,507 | 0,349 | 0,232 | 0,559 | 0,047 |
| Putamen right/Occ | -0,233 | -0,410 | 0,021 | -0,792 | -0,142 |
| | 0,490 | 0,273 | 0,958 | 0,061 | 0,715 |
| Striatum left/right | -0,229 | 0,681* | -0,470 | 0,426 | -0,269 |
| | 0,498 | 0,043 | 0,202 | 0,400 | 0,451 |
| Caudatus left/Putamen left | 0,232 | -0,176 | 0,258 | -0,092 | -0,545 |
| | 0,493 | 0,651 | 0,503 | 0,862 | 0,129 |
| Caudatus right/Putamen right | 0,455 | -0,026 | 0,444 | 0,562 | -0,607 |
| | 0,159 | 0,948 | 0,231 | 0,245 | 0,083 |

На таблица 33 са представени резултатите от проведения корелационен анализ между натрупването на 123I-IOFLUPANE в различните региони на интерес и демографски/клинични характеристики при пациентите с болест на Паркинсон.

Значими негативни корелации се наблюдават при БП пациентите 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 33: Корелации между натрупването на радиофармацевтика и демографски/клинични фактори при БП пациентите.

| | Актуална възраст | Продълж. заболяване | Възраст начало | MMSE | H&Y stage |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| Striatum total/Occ | -0,042 0,716 | -0,355* 0,002 | -0,011 0,928 | 0,291* 0,033 | -0,313* 0,009 |
| Striatum Left Total/Occ | -0,025 0,833 | -0,357* 0,002 | 0,007 0,953 | 0,342* 0,011 | -0,312* 0,009 |
| Striatum Right Total/Occ | -0,060 0,605 | -0,353* 0,002 | -0,020 0,864 | 0,205 0,136 | -0,303* 0,011 |
| Caudatus left/Occ | 0,054 0,645 | -0,339* 0,003 | 0,072 0,542 | 0,382* 0,004 | -0,361* 0,002 |
| Putamen left/Occ | -0,025 0,833 | -0,212 0,069 | -0,014 0,904 | 0,222 0,107 | -0,146 0,232 |
| Caudatus right/Occ | -0,003 0,977 | -0,290* 0,012 | 0,017 0,883 | 0,210 0,127 | -0,305* 0,011 |
| Putamen right/Occ | -0,034 0,773 | -0,348 0,002 | 0,031 0,793 | 0,118 0,393 | -0,260* 0,031 |
| Striatum left/right | 0,073 0,530 | 0,010 0,932 | 0,045 0,705 | 0,298* 0,028 | -0,006 0,961 |
| Caudatus left/Putamen left | 0,081 0,485 | -0,213 0,068 | 0,085 0,470 | 0,251 0,067 | -0,291* 0,015 |
| Caudatus right/Putamen right | 0,095 0,433 | 0,020 0,870 | 0,038 0,761 | 0,068 0,637 | -0,084 0,508 |

6.2. Сравнително клинично и невропсихологично изследване между недементни пациенти с ЕТ+БП, „чист“ ЕТ и „чиста“ БП

6.2.1 Клинични характеристики

Проучването е проведено в Александровска болница, София, при 20 ЕТ пациенти, 22 ЕТ+БП пациенти, 27 БП пациенти и 58 контролни лица.

Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III., като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък.

Болните отговарят на критериите за клинично сигурна болест на Паркинсон и есенциален тремор, описани в параграф III. Особено внимание е обърнато на подбора на болните, за да не бъдат включени пациенти с данни за мозъчно-съдова болест и деменция (критерии описани в параграф III). В допълнение при всички пациенти участващи в тази част от проучването е провеждано ¹²³I-IOFLUPANE SPECT в хода на диагноза на заболяването, но директно сравняване на резултати от това изследване не е проведено, поради факта, че изследването е било провеждано на различни апарати.

Данните от невропсихологичните тестове на болните са сравнени с контролна група от общо 58 клинично здрави лица. Критериите за включване са описани в параграф III.

Трябва да се отбележи, че при сформирание на групите с „чиста“ БП, „чист“ ЕТ и контролните лица е спазено изискването за максималното им съответствие по възраст, образователен ценз и тежест на заболяването (при групите пациенти с с „чиста“ БП, „чист“ ЕТ) с групата пациенти с

есенциален тремор и болест на Паркинсон (ЕТ+БП), с която ще бъдат сравнявани.

Когнитивните функции при пациентите бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III. Клиничната оценка е проведена на базата на UPDRS, а поведенческата оценка - на субтестове и съкратени версии на широко използвани методики, които също са описани в параграф III.

Разликите между групите са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ) (BMDP, 1990). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две посредством Bonferroni. Разликата в стадия на заболяването, измерен посредством Hoehn & Yahr скалата между БП и ЕТ+БП групите болни, е изследвана посредством non-pair t-test.

Клиничните и демографски характеристики на групите пациенти и здравите лица участващи в сравнителното клинично и невропсихологично изследване са представени на таблица 34.

Резултатите от проведения вариационен анализ (таблица 34) 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

Таблица 34: Характеристики на ЕТ, ЕТ+БП и БП групите пациенти и контролните лица (НК)

| Характеристики | НК (n=58) | ЕТ (n=20) | ЕТ+БП (n=22) | БП (n=27) |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Актуална възраст | 63,9 (6,4) | 68,8 (3,9) | 65,7 (11,2) | 63,4 (8,7) |
| Продължителност на заболяването | - | 10,9 (9,6) ^e | 7,3 (4,1) | 6,0 (4,3) |
| Възраст на начало | - | 58,3 (8,3) | 59,4 (10,9) | 57,4 (9,2) |
| Образование (год) | 13,9 (2,5) | 14,3 (2,4) | 14,3 (2,8) | 13,3 (2,4) |
| MMSE | 28,7 (0,9) ^{b,c} | 28,1 (1,1) | 27,7 (1,7) | 27,7 (1,7) |
| ММП | 29,2 (1,4) ^{b,c} | 28,5 (2,5) | 27,4 (2,3) | 27,7 (2,6) |
| H&Y stage | - | - | 2,0 (0,4) | 2,1 (0,7) |

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

Анализът post-hoc (Bonferroni 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.

6.2.2. Невропсихологично изследване

При тестовете за изследване на внимание и езекутивни 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 35). 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 езекутивните 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 35) 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.

Таблица 35: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| Характеристики | НК | ЕТ | ЕТ+БП | БП |
|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| Digit span (forward) | 6,0 (0,8) ^{a,b} | 5,0 (0,9) | 5,2 (0,9) | 5,5 (1,1) |
| Digit span (backward) | 4,7 (0,8) ^{a,b,c} | 4,1 (0,9) | 3,7 (0,8) | 4,0 (1,1) |
| TMT-A (sec) | 48,9 (16,0) ^{a,b,c} | 65,8 (21,7) | 64,0 (29,0) | 62,8 (23,1) |
| TMT-B (sec) | 115,0 (36,1) ^{a,b,c} | 177,5 (69,4) | 169,3 (56,0) | 168,5 (91,9) |
| MCST (категории) | 5,9 (0,3) ^{a,b,c} | 4,9 (1,2) | 4,9 (1,9) | 4,5 (1,9) |
| Stroop test 1 (брой) | 81,2 (11,6) | 74,1 (14,1) | 73,2 (10,7) | 78,9 (8,7) |
| Stroop test 2 (брой) | 61,2 (9,1) | 57,3 (13,9) | 56,5 (12,2) | 57,2 (9,5) |
| Stroop test 3 (брой) | 33,6 (5,5) | 27,8 (12,9) | 27,4 (9,9) | 31,5 (8,8) |
| Stroop test 3 (грешки) | 1,0 (1,4) ^b | 1,0 (1,6) ^d | 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 изследване на дългосрочната вербална епизодична памет (таблица 36) post-hoc анализът показва, че двете групи болни с „чиста“ БП и ЕТ+БП имат значимо по-ниски резултати 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.

Улесненото 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.

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.

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 „чист“ 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.

Таблица 36: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test).

| Характеристики | НК | ЕТ | ЕТ+БП | БП |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|------------|------------|
| Св Пр (брой) | 27,5 (3,1) ^{b,c} | 27,8 (5,6) ^d | 19,5 (7,4) | 23,7 (7,2) |
| Общо Пр (брой) | 45,5 (1,1) ^b | 46,2 (2,0) ^d | 41,3 (6,4) | 43,4 (4,9) |
| Св Пр (интр) | 0,5 (1,1) ^b | 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) |
| Фалш. разпознаване | 0,02 (0,1) | 0,11 (0,3) | 0,13 (0,5) | 0,17 (0,5) |
| Св Отд (брой) | 11,3 (1,9) ^{b,c} | 10,1 (2,5) | 9,2 (2,8) | 9,0 (3,0) |
| Общо Отд (брой) | 15,8 (0,6) ^b | 15,4 (1,1) | 15,0 (1,7) | 15,3 (0,9) |
| Отд Пр (интр) | 0,09 (0,3) ^b | 0,06 (0,2) ^d | 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.

По отношение на теста за оценка на назоваването (BNT) (таблица 37) анализът на данните не показва значими разлики между групите пациенти и контролните лица.

Таблица 37: Резултати от тестовете за 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) ^{b,c} | 19,2 (5,1) | 17,6 (6,2) | 18,4 (4,5) |
| Литерална флуидност | 13,0 (3,1) ^{a,b,c} | 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) ^c | 9,7 (0,7) ^e | 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.

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 37), 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.

Сравнителният анализ на резултатите от проведените допълнителни скали за неоторна оценка на групите пациенти с „чиста“ ЕТ, „чиста“ БП и ЕТ+БП е представен на таблица 38.

Таблица 38: Резултати от скалите за неоторна оценка при групите пациенти

| Характеристики | ЕТ | ЕТ+БП | БП |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Beck Depression Inventory | 17,1 (12,2) | 15,0 (7,3) | 10,7 (7,7) |
| Epworth sleepiness scale | 5,0 (3,2) | 9,7 (6,2) | 8,3 (5,7) |
| QUIP (общо) | 20,3 (12,1) | 16,3 (18,6) | 18,1 (16,3) |
| Apathy scale | 12,1 (9,1) | 13,0 (3,4) | 11,1 (4,6) |

Данните са средни аритметични \pm SD; $p < 0,05$; QUIP - Questionnaire for impulsive-compulsive disorders; d – ЕТ в сравнение с ЕТ+БП; e – ЕТ в сравнение с БП; f – ЕТ+БП в сравнение с БП.

Анализът на данните с ANOVA 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 39) 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.

Таблица 39: Резултати от подskalите на UPDRS при групите пациенти

| Характеристики | ЕТ | ЕТ+БП | БП |
|-----------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| UPDRS I | 1,4 (1,7) | 1,4 (2,1) | 2,7 (2,4) |
| UPDRS II | 5,4 (2,9) | 12,1 (5,8) | 12,5 (7,5) |
| Статичен тремор | 0,1 (0,4) ^{d,e} | 3,4 (1,8) | 2,5 (1,9) |
| Акционен тремор | 3,5 (1,8) ^e | 3,6 (1,0) ^f | 1,2 (0,8) |
| Тремор (общо) | 3,6 (1,8) ^d | 7,0 (2,3) | 3,7 (2,4) ^f |
| Брадикинезия | 0,8 (2,1) ^{d,e} | 8,6 (4,4) | 7,4 (4,4) |
| Ригидност | 0,4 (0,7) ^{d,e} | 7,6 (4,8) ^f | 10,9 (2,1) |
| UPDRS III (общо) | 5,9 (4,5) ^{d,e} | 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.

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.

6.3. ОБОБЩЕНИЕ

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). Наблюдавано е също така, че ЕТ пациенти с фамилна БП показват черти на тремора различни от тези с изолиран тремор (Bonifati V et al., 1995). PET изследвания на тези пациенти показват също така промени в нигростриаталните пътища подобни на тези с БП (Brooks D. 1995; Piccini P et al., 1995). Редица други невроизобразяващи изследвания, както 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). Всички тези данни от една страна насочват, към наличието на ЕТ подгрупа, която изглежда да показва паркинсоново подобни неоторни, 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. От друга страна известно е, че БП е много хетерогенна група с различни клинични фенотипове и молекулни пътища водещи до различна манифестация на заболяването. Следователно може да се предположи, че ЕТ+БП представлява специфична БП-подгрупа, която

може да бъде клинично диференцирана от „чиста“ БП не само на базата на специфичните за ЕТ моторни черти и която би могла да има не само различна клинична изява от ЕТ и БП, но също така и различна прогресия.

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 невропсихологично и клинично изследване на групи недементни пациенти с ЕТ, ЕТ+БП и БП ние установяваме следните значими разлики в клиничния профил на заболяванията.

В сравнение с контролните лица недементните ЕТ пациенти показват сходни резултати в глобалната когнитивна оценка, като при подробното невропсихологично изследване се наблюдават очаквано само нарушения в някои аспекти на внимание/екзекутивни функции (digit span forward, digit span backward, TMTA, TMTB, MCST, литерална флуидност), но не и в останалите когнитивни области. Нарушенията предимно в областта на внимание/екзекутивни функции са характерни за недементния стадий на ЕТ (Петрова М, Трайков Л., и др., 2018) и са подробно описани в част 1, на раздел „Собствени проучвания“ на настоящия дисертационен труд. Приема се, че при пациентите с „чист“ ЕТ тези нарушения са обвързани с нарушения във фронто-церебеларните кръгове, но не и с нарушения в стриато-палидо-таламо-дорзолатералните фронтални връзки, което е характерно за БП (Barut B et al., 2012; Lombardi WJ et al., 2001; Emre M, 2003). В подкрепа на това са и данните от проведения от нас корелационен анализ между наличния DAT в стриатума (нуклеус каудатус и путамен) и някои демографски или клинични показатели (като възраст,

продължителност на заболяването, възраст на начало и MMSE) при пациентите само с ЕТ, при които не се установяват никакви значими корелации.

Провежданите до момента сравнителни проучвания между БП и ЕТ отбелязват наличието на водещо засягане в областта на внимание/екзекутивни функции както при ЕТ, така и при БП (Higginson CI et al., 2008; Gasparini M et al., 2001). При това докато някои автори установяват сравними нарушения в областта между двете групи (Barut et al., 2012; Puertas-Martin V et al., 2016), то други съобщават за по-изразено засягане при пациентите с БП (Gasparini M et al., 2001) или обратното при ЕТ пациентите (Sánchez-Ferro A et al., 2017), като разликите в различните проучвания вероятно се дължат на разлики в подбора на пациентите и използването на различни скали за оценка. В нашето настоящо проучване при сравнение посредством подробна невропсихологична батерия на профила на недементните ЕТ пациенти с недементните БП пациенти ние установяваме сравними нарушения в областта на внимание/екзекутивни функции при двете заболявания. Въпреки засягането на различни невроанатомични кръгове при ЕТ и БП пациентите, приликите в нарушенията на внимание/екзекутивни функции при двете групи заболявания биха могли да са свързани с нарушения на връзките на стриато-палидо-таламо-дорзолатералния кръг при БП и на фронто-церебеларния кръг при ЕТ с фронталната кора, което води до нарушения във фронталните функции, които понякога се приравняват с екзекутивните функции.

При сравняване на нарушенията в областта на паметта в нашето проучване ние установяваме, че докато ЕТ пациентите показват по-изразени нарушения в краткосрочната памет, то БП пациентите показват по-значимо засягане на извличането от епизодичната памет. БП пациентите демонстрират значително нарушено свободно припомняне, значително по-добро улеснено припомняне и нормално разпознаване. Наблюдаваните нарушения отразяват неефективния достъп и извличане

на вече складираната информация, което е типично за недементните пациенти с това заболяване (Petrova M et al., 2010; Jacobs DM et al., 1995; Marder K et al., 1995; Stern Y et al., 1993) и се свързват с фронтостриатална дисфункция (Taylor AE et al., 1986). Някои сравнителни проучвания между ЕТ и БП пациенти също така съобщават за по-тежко засягане на епизодичната памет при БП пациентите (Benge J et al., 2014; Lombardi WJ et al., 2001).

При сравняване на резултатите в областта на речта, докато ЕТ пациентите показват нарушения само в литералната вербална флуидност, то БП пациентите показват по-значими нарушения, като се обхваща както литералната, така и категориалната вербална флуидност, но нито една от двете групи не показва нарушение в назоваването. Дисфункцията наблюдавана между задачите за вербална флуидност (литерална и категориална), в които се приема да е въввлечен значим езекутивен компонент, и назоваването, когнитивна функция, за която се приема, че е свързана с относително ниско езекутивно натоварване (Hodges JR et al., 1995), е характерна за стадия на леко когнитивно нарушение при БП и се приема за ранен белег на езикови нарушения при това заболяване (Pagonabarraga J et al., 2008; Zec RF et al., 1999). При сравнителни проучвания между недементни ЕТ и БП пациенти Санчес-Феро и колеги установяват значимо нарушение и при двете групи в езиковите тестове, като нарушенията са по-изразени при пациентите с БП (Sánchez-Ferro A et al., 2017).

При задачата предимно за зрително-пространствени умения (CDT) наблюдаваме значим дефицит при недементните БП пациенти при съхранено изпълнение в задачите за предимно конструктивни умения, докато резултатите на ЕТ пациентите са сравними с тези на контролните лица. CDT успоредно с оценката на зрително-пространствените умения идентифицира и някои паметови и езекутивни процеси, свързани с префронталните и субкортикалните механизми като поведенческата

организация, паметовата флексибилност и когнитивното програмиране на психомоторната активност (Zgaljardic DJ et al., 2003; Barbosa ER et al., 1997; Sandyk R, 1995). Пагонабарага и колеги (Pagonabarraga J et al., 2008) също съобщават за значителни нарушения в CDT при съхранено копиране при изследваните от тях БП пациенти с леко когнитивно нарушение. При сравнителни проучвания между недементни БП и ЕТ пациенти, при които резултатите са сравнени с нормативна база данни, Ломбарди и колеги също така установяват, че докато ЕТ пациентите показват нарушения във вербалната флуидност и digit span, то при БП пациентите се наблюдават по-обширни нарушения, които обхващат също така и зрително-пространствените функции и паметта (Lombardi WJ et al., 2001).

В настоящото проучване 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 (Трайков L, 2005; Kramer JH et al., 1989; Трайков 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).

В настоящото проучване ние не установяваме значими разлики в изследваните от нас други немоторни симптоми (депресия, апатия, дневна сънливост, контрол на импулсите) между ЕТ+БП пациентите и „чистата“ ЕТ

група и „чистата“ БП група. Вурстер и колеги (Wurster I et al., 2014) установяват също сходни немоторни прояви при изследваните от тях ЕТ+БП и тремор-доминантна БП група пациенти. На тази база авторите предполагат сходен подробен стадий на БП както при индивидите с предшестващ ЕТ, така и при тези без предшестващ ЕТ. Трябва да се отбележи обаче, че в това проучване (Wurster I et al., 2014) за невропсихиатрична оценка са използвани само скали за глобална когнитивна оценка (MMSE и MoCA) и BDI, както и че оценката на някои други немоторни прояви се базира само на MDS-UPDRS (Goetz CG et al., 2008).

При сравняване на моторните нарушения посредством UPDRS скалата между трите групи пациенти в настоящото проучване се установява най-значимо влошаване в ежедневно функциониране при БП пациенти. При сравнение с ЕТ пациентите БП пациентите са със значимо по-изразени ригидност, брадикинезия и тремор в покой, докато ЕТ пациентите са с по-изразен акционен тремор. 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-палидо-таламо-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 патоанатомичен 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 (Barut B 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. Някои патоанатомични изследвания също така съобщават, че при част от ЕТ пациентите наред с церебеларната дегенерация се наблюдават и телца на Леви (Louis ED et al., 2007). Възможно е тези ЕТ пациенти с придружаващи телца на Леви да показват различен тип и честота на когнитивно влошаване.

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 Паркинсон и деменция с телца на Леви

Общоприето е до момента, че DAT изображението допринася малко в диференциалната диагноза между заболяванията протичащи с пресинаптичен допаминов дефицит (Cummings JL et al., 2011; Cilia R et al., 2005; Sawle GV et al., 1991; Marshall V et al., 2003; Kim YJ et al., 2002). При все това проведени през последните години проучвания съобщават макар и несистемно за наличието на известни разлики между болестта на Паркинсон и заболяванията от групата на Паркинсон плюс синдромите и в частност с ДТЛ (Kaasinen V et al., 2019; Oh M, et al., 2012; Goebel G et al., 2011). Сравнителни невропатологични и молекулярни изображения предполагат, че моделът на невродегенерацията в допаминергичната (Joling et al., 2018; O'Brien et al., 2004; Walker et al., 2004; Piggott et al., 1999), серотонинергичната (Roselli et al., 2010) и холинергичната (Hepp et al., 2013) системи се различава между ДТЛ и БП. Неотдавна обаче работна група към Movement Disorder Society предложи да бъдат преразгледани критериите за БП, така че пациентите, които имат моторни признаци, да бъдат диагностицирани с БП дори при наличие на деменция (Berg D et al., 2014). Работната група поставя въпроса дали диагнозата на БП трябва да зависи или не от наличието (или времето на поява) на деменцията. Ако приемем, че диагнозата на БП не зависи от наличието на деменция, то тогава бихме могли да очакваме сходните профили на БП-Д и ДТЛ, особено в ранния стадий на деменцията. Тези промени обаче трябва да бъдат подкрепени от солидни доказателства.

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-ранния 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. Сравнително ¹²³I-IOFLUPANE еднофотонната емисионна томография (DATSCAN) изследване между пациенти с болест на Паркинсон и деменция с телца на Леви

7.1.1 Клинични характеристики

Проучването е проведено в Александровска болница, София, при 62 БП пациенти и 11 ДТЛ пациенти. Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III., като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък. Болните отговарят на клиничните критерии за болест на Паркинсон (БП) и Деменция с телца на Леви (ДТЛ), описани в параграф III. Особено внимание е обърнато на подбора на болните, за да не бъдат включени пациенти с данни за мозъчно-съдова болест.

Трябва да се отбележи, че при сформирание на групата болни с болест на Паркинсон е спазено изискването за максималното им съответствие по продължителност на заболяването с групата пациенти с ДТЛ, като са включени само БП пациенти с продължителност на заболяването под 5 години.

Разликите между групите във възраст на начало, актуална възраст, продължителност и стадия на заболяването, глобалната когнитивна оценка (оценена посредством MMSE) и натрупването на ¹²³I-IOFLUPANE в отделните области на интерес в стриатума са оценявани с помощта на Student t-test (BMDP, 1990). Анализът на ¹²³I-IOFLUPANE SPECT

изобразяването е полуколичествен въз основа на разположението на региони от интерес (ROI) в стриатума и на фонев регион, лишен от специфично обвързване, в случая окципитална област, което позволява оценка на DAT свързването.

Демографските и клиничните характеристики на включени групи пациенти в тази част от проучването са представени на таблица 40.

Таблица 40: 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) |
| Възраст на начало | 55,2 (9,6) | 67,1* (7,4) |
| MMSE | 28,3 (1,5) | 23,0* (5,2) |
| H&Y stage | 2,0 (0,5) | 2,0 (0,7) |

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.

7.1.2. Сравнително 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN) изследване

Таблица 41: Резултатите от 123I-IOFLUPANE SPECT (DATSCAN)

| Характеристики | БП | ДТЛ |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Striatum total/Occ | 2,10 (0,45) | 2,46 (0,34) |
| Striatum Left Total/Occ | 2,11 (0,49) | 2,48 (0,43) |
| Striatum Right Total/Occ | 2,10 (0,45) | 2,47 (0,36) |
| Caudatus left/Occ | 2,47 (0,67) | 2,78 (0,63) |
| Putamen left/Occ | 1,78 * (0,48) | 2,24 (0,40) |
| Caudatus right/Occ | 2,44 (0,58) | 2,70 (0,42) |
| Putamen right/Occ | 1,77* (0,47) | 2,28 (0,49) |
| Striatum left/right | 1,01 (0,14) | 1,01 (0,17) |
| Caudatus left/Putamen left | 1,42 (0,35) | 1,26 (0,28) |
| Caudatus/Putamen right | 1,45 (0,29) | 1,22 (0,25) |

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

При сравняване на натрупването на 123I-IOFLUPANE (таблица 41) 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 ^{123}I -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 ^{123}I -IOFLUPANE между двата стриатума, както и между нуклеус каудатус и путамен (ляво и дясно).

7.2. 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

7.2.1 Клинични характеристики

Последващите две части от проучването са проведени в Александровска болница, София, при общо 45 ДТЛ пациенти и 27 БП пациенти с много лека деменция (БП-Д) и 20 контролни лица.

Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III., като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък, като при трима пациенти с много лека деменция с телца на Леви е проведен и ^{123}I -IOFLUPANE SPECT (DATSCAN).

Изключващи критерии са анамнеза за мозъчно-съдови инциденти, остро влошаване на когнитивните функции, стъпалообразно влошаване или флукутация, данни от проведените невроизобразяващи изследвания за съответно мозъчно-съдово заболяване (КТ или МРТ данни за единични или множество малки подкорови инфаркта и обширни промени в бялото вещество) и некоригирани зрителни нарушения. От проучването са изключени и пациентите, при които не е ясно времето на настъпване на деменцията спрямо паркинсонизма.

Болните отговарят на критериите за деменция с телца на Леви и за болест на Паркинсон с деменция, описани в параграф III. Нито един от пациентите не е тестван в период на епизодично объркване.

За диагностика и стадиране на групите пациенти са използвани следните невропсихологични тестове: Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1975), Mini Mental Parkinson (MMP) (Mahieux 1995) и Dementia Rating Scale (DRS) (Mattis 1976), описани в параграф III. Базирайки се на описаните критерии 24 ДТЛ пациенти са с много лека деменция (млДТЛ) и 21 ДТЛ пациенти са с лека деменция (лДТЛ).

Данните от невропсихологичните тестове на двете групи ДТЛ болни са сравнени с контролна група от общо 22 клинично здрави лица. Критериите за включване са описани в параграф III. Трябва да се отбележи, че при сформирание на БП групата с деменция е спазео изискването за максималното им съответствие по възраст, пол, образователен ценз и цялостна оценка от MMP и MMSE с групата ДТЛ пациенти с много лека деменция с която ще бъдат сравнявани. Здравите лица са съпоставими по възраст и образователен ценз на двете групи ДТЛ пациенти.

Последващата оценка на когнитивните функции при пациентите и контролните лица се провежда с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III.

Тежестта на паркинсонизма при групите пациенти е оценена на базата на Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III (Fahn 1987) и Hoehn & Yahr скалата (Hoehn 1967) при пациентите в оф-период, както е описано в параграф III..

Флуктуация в когницията беше определена, когато болногледачът даде положителни отговори на 1 или на двата въпроса за „флуктуираща обърканост“ или „нарушено съзнание“, използвайки Clinical Assessment of Fluctuation Scale (Walker 2000). Зрителните халюцинации са определени като „повтарящи се неволни образи на хора, животни или предмети, които са били преживени като реални по време на будно състояние, но за които няма обективна реалност“. Психиатричната оценка включва полуструктурно интервю и Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1983).

При сравняване на резултатите между БП-Д и ДТЛ нормално разпределените данни са анализирани посредством non-pair t-test. Категориалните данни са анализирани посредством χ^2 test. Разликите между ДТЛ групите и контролните лица са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ) (BMDP, 1990). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две посредством Bonferroni. Разликата в зрителните халюцинации и паркинсонизма между двете ДТЛ групи е изследвана посредством non-pair t-test.

Когнитивните променливи във всяка една когнитивна област, които бяха значително различни между двете ДТЛ групи при сравнителния анализ, бяха включени като независими променливи в последващ multivariate logistic regression model, използвайки диагнозата като зависима променлива. Логистичният регресионен анализ беше използван за изследване кой когнитивен домейн е по-добър предиктор за по-бързо влошаване на когнитивните функции в ранната DLB.

Когнитивните променливи, които са значително свързани с диагнозата при бивариатния анализ на групите пациенти с БП-Д и ДТЛ, бяха включени като независими променливи в последващ мултивариационен логистичен регресионен модел, използвайки диагнозата като зависима вариабилна. Логистичният регресионен анализ беше използван за изследване дали диагнозата може да бъде точно предвидена от когнитивния профил.

7.2.2. Клинично и невропсихологично изследване

Демографските и клинични характеристики на групите пациенти с болест на Паркинсон и деменция (БП-Д) и деменция с телца на Леви (ДТЛ) участващи в сравнителното клинично и невропсихологично изследване са представени на таблица 42.

Анализът на данните не показва значими разлики между двете групи пациенти по отношение на възраст, пол и образователен ценз.

Таблица 42: 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 |
| Пол Ж/М | 8/16 | 5/22 | 0,374 |
| Образование (год.) | 14,2 (3,7) | 13,6 (3,3) | 0,536 |
| 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 |
| Допаминови агонисти бр (%) | 4 (17%) | 10 (37%) | 0,200 |
| Холинестеразни инхибитори | 3 (12,5%) | 0 (0%) | 0,195 |
| Анксиолитици/Антидепресанти | 3(12,5%) | 4 (14,8%) | 0,866 |
| Антипсихотици | 2 (8%) | 0 (0%) | 0,446 |

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 DLB (7 са имали зрителни халюцинации, 2 са имали слухови халюцинации и един е имал други халюцинации).

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.

Резултатите от скалите за глобална когнитивна оценка и депресивни симптоми за представени на таблица 43.

Таблица 43: Резултати от скалите за глобална когнитивна оценка и депресия

| | ДТЛ | БП-Д | P= |
|------|------------|------------|-------|
| GDS | 5,8 (4,1) | 7,6 (3,5) | 0,081 |
| MMSE | 25,7 (1,5) | 26,2 (1,3) | 0,228 |
| MMP | 22,5 (2,5) | 22,3 (1,8) | 0,681 |

Данните са средни аритметични \pm SD. БП-Д - болест на Паркинсон с деменция; ДТЛ - деменция с телца на Леви; GDS=Geriatric Depression Scale; MMSE=Mini-mental state examination; MMP= Mini-Mental Parkinson's.

Анализът на резултатите от глобалната когнитивна оценка, изследвана посредством MMSE и MMP, 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 и екзекутивните функции при двете групи са представени в таблица 44.

Таблица 44: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и теста за краткосрочна памет

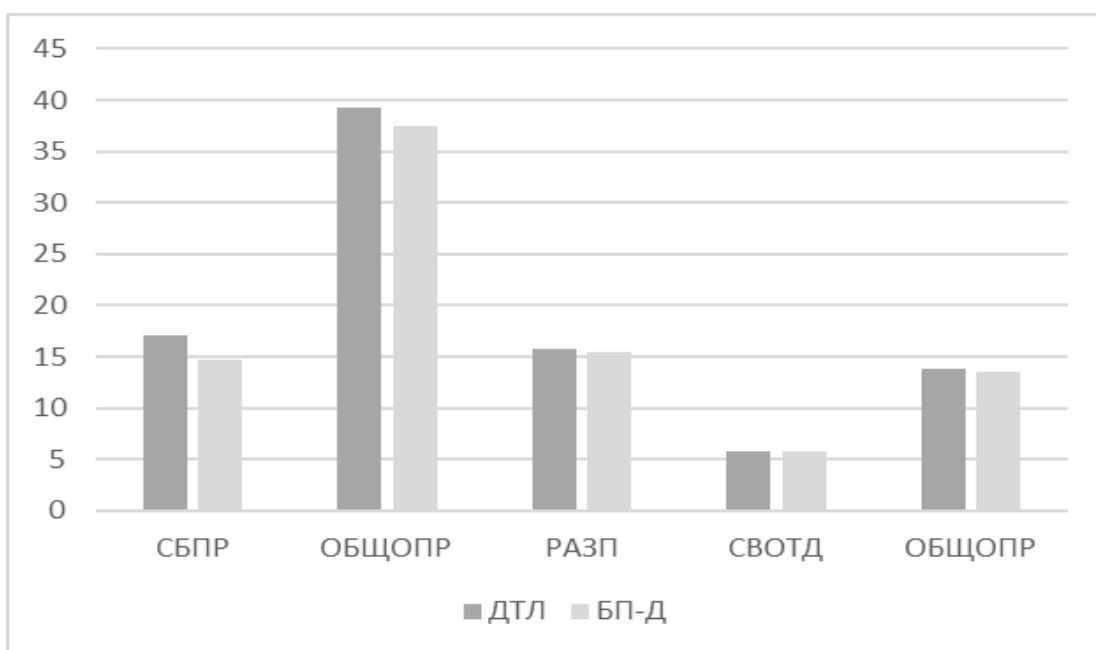
| Характеристики | ДТЛ | БП-Д | P Value |
|-----------------------|-------------|-------------|---------|
| Digit span (forward) | 5,1 (1,1) | 5,2 (0,7) | 0,815 |
| Digit span (backward) | 2,8 (1,1) | 3,4 (0,8) | 0,023 |
| TMT-A (брой) | 22,3 (4,5) | 23,8 (0,6) | 0,122 |
| TMT-B (брой) | 11,1 (10,3) | 12,4 (8,9) | 0,629 |
| MCST (категории) | 2,2 (1,6) | 3,0 (1,7) | 0,093 |
| 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 |

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; 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 теста за оценка на краткосрочната памет (digit span forward) (таблица 44) анализът на данните не показва значими различия между двете групи пациенти.

При изследване на вербалната епизодична памет (фигура 9) анализът на данните не показва значими разлики между групите както в свободното (непосредствено и отдалечено) припомняне, така и в общото (непосредствено и отдалечено) припомняне. Не се наблюдават значими междугрупови различия и по отношение на разпознаването



Фигура 9: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test).

БП-Д - болест на Паркинсон с деменция; ДТЛ - деменция с телца на Леви; 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) (таблица 45) анализът на данните не показва значими разлики между групите пациенти.

При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) (таблица 45) t-test също не показва значими междугрупови разлики.

При тестовете, които оценяват конструктивни умения (конструиране и пентагон) (таблица 45), 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 зрително-пространствени умения (CDT) t-test анализът не показва значимо разлики между двете групи.

Таблица 45: Резултати от тестовете за реч, зрително-пространствени и конструктивни способности

| Характеристики | ДТЛ | БП-Д | P Value |
|------------------------|------------|------------|---------|
| BNT | 12,8 (1,8) | 13,4 (1,3) | 0,226 |
| Литерална флуидност | 6,5 (3,4) | 6,2 (2,5) | 0,636 |
| Категориална флуидност | 12,7 (3,7) | 14,3 (3,3) | 0,109 |
| 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; CDT = Clock Drawing Test; BNT= Boston Naming test.

Резултатите от оценката на моторните симптоми са представени на таблица 46.

Таблица 46: Резултати от оценката на моторните симптоми при групите пациенти

| Характеристики | ДТЛ | БП-Д | P Value |
|------------------------------------|----------------|------------|---------|
| UPRDS 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 оценка) | 0,64 (0,7) | 0,78 (0,9) | 0,539 |
| Интенционен тремор (средна оценка) | 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 46) показва значими разлики в общата моторна оценка, тремора в покой, брадикинезията и усложненията от провежданата леводопа терапия (моторни фуктуации 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 флуктуации 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 петоъгълник“ ($B = -1,503$; $Wald = 5,907$; $df = 1$; $p = 0,015$; $OR = 0,223$; 95% C.I. for OR lower 0,066 upper 0,748).

7.3. Сравнително клинично и невропсихологично изследване между ДТЛ пациенти с много лека и лека деменция

Клиничните и демографски характеристики на групите пациенти и здравите лица участващи в сравнителното клинично и невропсихологично изследване на групите ДТЛ пациенти с много лека (млДТЛ) и лека деменция (лДТЛ) са представени на таблица 47.

Таблица 47: Демографски и клинични 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 |
| Пол Ж/М | 10/12 | 8/16 | 7/14 | 0,629 |
| Образование (год) | 13,3 (2,1) | 14,2 (3,7) | 12,1 (3,4) | 0,086 |
| Продължителностна заболяването (год) | NA | 2,4 (1,5) | 2,8 (1,5) | 0,330 |
| Зрителни халюцинации бр (%) | NA | 7 (29,2%) | 16 (76,2%) | 0,004 |
| MMSE | 28,3 (0,9) ^{a,b} | 25,7 (1,5) ^c | 21,2 (1,4) | 0,000 |
| MMP | 29,0 (1,8) ^{a,b} | 22,5 (2,4) ^c | 17,2 (2,4) | 0,000 |
| DRS | 139,5(2,3) ^{a,b} | 122,2(8,3) ^c | 109,6 (13,7) | 0,000 |
| L-dopa бр (%) | NA | 18 (75%) | 15 (71,4%) | 0,950 |

MMSE=Mini-mental state examination; MMP= Mini-Mental Parkinson's; DRS= Dementia 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 проведения вариационен анализ (таблица 47) 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 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 (Bonferroni тест, $p < 0,05$) 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 $p = .001$).

Анализът на данните с ANOVA показва значим групов ефект при всички тестове за внимание и екзекутивни функции (виж. таблица 48). 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 TMT-B 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 TMT-B ($p < .003$) и на Stroop part 1 ($p < .000$). По отношение на TMT-A само пациентите с лДТЛ показват значимо по-ниски резултати спрямо контролните лица.

Таблица 48: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и теста за краткосрочна памет

| | Контроли | млДТЛ | лДТЛ | P= |
|--------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Digit span forward | | | | |
| Digit span backward | 6,0 (0,6) ^{a,b} | 5,1 (1,1) | 4,8 (1,1) | 0,000 |
| TMT A (брой) | 4,5 (0,7) ^{a,b} | 2,8 (1,1) | 2,7 (1,0) | 0,000 |
| TMT B (брой) | 24,0 (0,2) ^b | 22,3 (4,5) | 19,1 (7,8) | 0,010 |
| MCST (категории) | 22,8 (1,4) ^{a,b} | 11,1 (10,3) ^c | 3,7 (6,4) | 0,000 |
| Stroop test part 1 бр | 5,8 (0,4) ^{a,b} 77,0 (12,2) ^{a,b} | 2,2 (1,6) 60,3 (14,9) ^c | 1,5 (0,9) 42,8 (13,7) | 0,000 0,000 |
| Stroop test part 2 бр | 59,5 (10,8) ^{a,b} | 38,5 (9,3) ^c | 30,8 (8,9) | 0,000 |
| Stroop test part 3 бр | 32,0 (6,2) ^{a,b} | 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.

При статистическия анализ на FCSRT (таблица 49) 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 (непосредствено свободно припомняне $p < 0,000$, общо непосредствено припомняне $p < 0,000$ и отдалечено свободно припомняне $p < 0,000$).

Таблица 49: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test).

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

Данните са средни аритметични \pm SD. $P < 0,05$ 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.

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 50) анализът на данните показва значими разлики между групите

пациенти и контролните лица, като не се наблюдават значими разлики между двете групи ДТЛ пациенти.

Таблица 50: Резултати от тестовете за реч, зрително-пространствени и конструктивни способности

| | НК | млДТЛ | лДТЛ | P Value |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|---------|
| ВНТ | 14,6 (0,6) ^{a,b} | 12,9 (1,9) | 12,3 (2,1) | 0,000 |
| Категориална флуидност | 20,6 (3,5) ^{a,b} | 12,7 (3,7) ^c | 9,9 (3,5) | 0,000 |
| Литерална флуидност | 12,0 (2,3) ^{a,b} | 6,5 (3,4) ^c | 3,7 (2,5) | 0,000 |
| Конструиране | 9,7 (1,2) ^{a,b} | 6,8 (2,2) | 6,2 (2,0) | 0,000 |
| Пентагон | 5,9 (0,3) ^{a,b} | 3,7 (1,4) | 3,7 (1,8) | 0,000 |
| CDT | 9,7 (0,5) ^{a,b} | 5,9 (2,2) ^c | 4,4 (1,8) | 0,000 |

Данните са средни аритметични \pm SD. ВНТ=Boston Naming Test, CDT = Clock Drawing Test. $P < 0,05$ а - контроли спрямо млДТЛ; b - контроли спрямо лДТЛ; c - млДТЛ спрямо лДТЛ.

При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) (таблица 50) 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 50), анализът на данните не показва значими

различия между ДТЛ групите, като резултатите им са отново по-ниски спрямо контролите. По отношение на теста за оценка на зрително-пространствени умения (CDT) post-hoc анализът показва значимо по-ниски резултати при лДТЛ в сравнение с млДТЛ (Clock Drawing Test; $p=0,02$), като и двете групи пациенти показват по-ниски резултати спрямо контролните лица.

Резултатите от оценката на моторните симптоми са представени на таблица 51.

Таблица 51: Резултати от оценката на моторните симптоми при групите пациенти

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

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.

Бинарният логистичен регресионен анализ показва, че най-силният предиктор за по-бърз когнитивен спад при ДТЛ е влошаването на паметта (Nagelkerke R² = 0,863). Правилното прогнозиране на ЛДТЛ е в 90,5% и на млДТЛ в 100%, което води до обща успеваемост от 95,6%.

7.4. ОБОБЩЕНИЕ

В настоящото проучване при сравняване на наличния DAT в стриатума на пациенти с БП и ДТЛ в началния стадий (т.е. в рамките на първите 5 години от началото на моторните изяви на заболяването) ние установяваме 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. При сравнителни проучвания между БП и ДТЛ някои други автори също така отбелязват наличието на по-изразена загуба на DAT свързване двустранно в путамена при БП в сравнение с ДТЛ, което се приема, че отразява по-незначителния предно-заден (кауда-путамен) градиент при ДТЛ в сравнение с БП (Joling et al., 2018; O'Brien et al., 2004; Walker et al., 2004; Piggott et al., 1999).

Връзката между БП-Д и ДТЛ все още не е напълно изяснена, като са налице както прилики, така и разлики. Наскоро бе предложено ДТЛ с придружаващ паркинсонизъм да бъде класифицирана като подгрупа на БП (Berg, 2014). При все това обаче са необходими повече проучвания, за да изясни това, което е особено вярно за ранните стадии на заболяването. 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).

В областта на внимание/екзекутивни функции ДТЛ пациентите демонстрират значимо по-ниски резултати в digit span backward и MCST (персеверативни грешки) в сравнение с БП-Д пациентите. Йон и колеги (Yoon JH et al., 2014) също съобщават за по-тежко засягане на внимание/екзекутивни функции при ДТЛ в сравнение с БП дори в стадия на леко когнитивно нарушение. Невроизобразяващо изследване показва, че броят на постигнатите категории и персеверативните грешки при Wisconsin card sorting test би трябвало да се оценяват по различен начин, защото те отразяват функцията на различни мозъчни региони при пациенти с ранна деменция (Downes JJ et al., 1998), като броят достигнати категории отразява главно функцията на прецентралната кора, докато персеверативните грешки корелират с метаболитната активност на десния таламус.

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. Ин виво проучвания също така демонстрират по-изразена клетъчна загуба в субстанция нигра при БП-Д в сравнение с ДТЛ (Piggot et al., 1999).

При сравнение на изявата на различните треморни подтипове при БП-Д и ДТЛ пациентите ние установяваме, че докато треморът в покой е по-изразен при БП-Д в сравнение с ДТЛ, то изразеността на постуралния и интенционен тремор е сходна при двете групи. Онофри и колеги (Onofrij et al., 2013) също така заключават, че треморът е често срещан при ДТЛ пациентите, като е налице комплексен модел на смесен тремор характеризиращ се с тремор в покой и постурален/интенционен тремор. Подлежащата патофизиология на нарушенията в постуралния контрол при БП се приема, че е комплексна, въпреки че ролята на

педункулопонтинното ядро е най-подчертавана (Muller ML et al., 2013). В настоящото проучване ние не установяваме значими разлики в постуралната стабилност между двете групи пациенти, като на тази база бихме могли да предположим, че холинергичните промени в педункулопонтинното ядро са по-скоро сходни между БП-Д и ДТЛ.

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, които 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 хипокампаляният 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).

В настоящото проучване ние също така установяваме, че прогресията на деменцията при ДТЛ е обвързана и с влошаване в областта на внимание/екзекутивни функции. Ние също така установяваме, че езиковите функции със значимо въвличане на екзекутивния компонент като семантичната и фонемната вербална флуидност (Hodges et al., 1995) показват значим дефицит. Тези резултати не са изненадващи, като се има предвид, че областта на вниманието/екзекутивните функции е най-често засегната дори в стадия на леко когнитивно нарушение при ДТЛ (Molano et al., 2010;).

В допълнение, ние също наблюдаваме, че по-бързата прогресия на деменцията при ДТЛ е свързана и с нарушения в зрительно-пространствените умения (Clock drawing task). Хамилтън и колеги (Hamilton et al., 2002) също установяват корелации между зрительно-пространствените дефицити и глобалното когнитивно влошаване при ДТЛ пациенти с лека към умерена деменция.

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 парахипокампаляната и долната темпорална кора при ДТЛ пациентите с добре оформени зрители 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). Причинно-следствените модели за комплексните зрители халюцинации предполагат, че произходът на такъв дефицит може да бъде свързан с редица патологични изменения, засягащи както дорзалния

зрителен поток, специализиран за зрително-пространствено внимание и локализация, така и вентралния зрителен поток, предназначен за разпознаване на обекти (Onofrj et al, 2013). Базирайки се на тези данни би могло да се предполага, че нарастването на честотата на зрителните халюцинации при ДТЛ пациентите с лека деменция би могло да е свързано с влошаване в тези специфични когнитивни области.

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. Наблюдаваните от нас разлики в профилите на двете групи пациенти вероятно отразяват хетерогенността на подлежащите лезии при БП и ДТЛ в стадий на много лек дементен синдром, т.е. по-изразена нигростриатална патология при БП и по-изразени кортикални промени при ДТЛ (телца на Леви, амилоидни плаки, съдова патология). 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, при сравняване на профила на ДТЛ пациентите с много лека и лека деменция ние установяваме, че по-бързата прогресия на деменцията до стадий на лек дементен синдром е свързана основно с влошаване в областите на внимание/екзекутивни функции, зрително-пространствени умения и епизодична памет, както и с нарастване на зрителните халюцинации. Възможно е дефицитите в този най-ранен стадий на деменция, както разликите в профила между много леката и леката деменция да отразяват прогресията на подлежащите

патофизиологични и морфологични промени в ранните стадии на ДТЛ. 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

Нарушения в зрителната, слуховата и соматосензорната сетивност се съобщават като немоторни симптоми още в ранните стадии при болестта на Паркинсон (Bodis-Wollner 2009; Vitale et al., 2012;), като вероятно са налице и в предклиничните стадии на заболяването (Liu et al., 2017; Arrigo et al., 2017). При все това връзката на тези немоторни нарушения с прогресията на болестта на Паркинсон и прехода от ранна към напреднала БП не е напълно изяснена.

Неврофизиологичните изследвания, а именно патерн-зрителните предизвикани потенциали (п-ЗПП), мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (м.с.СПП) и соматосензорните предизвикани потенциали (ССПП), са евтини и широко достъпни неинвазивни техники, които позволяват оценка на функционалните промени на проводни пътища на зрителната, слуховата и тактилната сетивност при БП. В допълнение, през 2018 г. се публикуваха нови по-прецизни международни клинични консенсусни критерии за диагноза на напреднала БП (Antonini et al., 2018). Благодарение на консенсусните дефиниции и точното определяне на клиничните индикатори за напреднал стадий на БП този консенсус позволява включването на много по-хомогенни групи БП пациенти с ранен и напреднал стадий на заболяването при проучванията, целящи търсенето на допълнителни биомаркери за прогресията 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. Клинични характеристики

Проучването е проведено в Александровска болница, София, като в първата подчаст от проучването при анализа на резултатите от п-ЗПП са включени 76 БП пациенти (респективно 38 пациенти с ранен стадий на БП (БП-Р) и 38 пациенти в напреднал стадий на заболяването (БП-Н)). Във втората подчаст на проучването при анализа на резултатите от мсСПП са включени 66 БП пациенти (респективно 33 с БП-Р и 33 с БП-Н). В третата подчаст на проучването са включени 45 БП пациенти (респективно 24 с БП-Р и 21 с БП-Н).

Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък. Болните отговарят на критериите за клинично сигурна болест на Паркинсон, описани в параграф III. Особено внимание е обърнато на подбора на болните, за да не бъдат включени пациенти с данни за мозъчно-съдова болест и деменция описани в параграф III.

За определяне на стадия на заболяването – ранна и напреднала болест на Паркинсон - са използвани описаните също в параграф III критерии за стадиите на заболяването.

Когнитивните функции при пациентите бяха оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III. Моторната оценка е проведена на базата на UPDRS, а поведенческата оценка - на субтестове и съкратени версии на широко използвани методики, които също са описани в параграф III.

Процедурата по регистрацията на параметрите на изследваните зрителни, слухови и соматосензорни потенциали е описана в параграф III. Разликите между двете групи болни са изследвани посредством non-pair t-test.

При определяне на групите БП пациенти на такива с намалена едностранна и/или двустранна амплитуда на N75/P100 и такива с нормална амплитуда на N75/P100 се използват референтни база данни от 50 здрави лица. При определяне на групите БП пациенти на такива с удължена и нормална интерпикова латентност на III-V вълна се използват референтни база данни от 50 здрави лица.

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

Демографските и клиничните характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на двете групи БП пациенти, участващи в първата част от проучването, са представени съответно в таблица 52.

На таблица 52 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.

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.

Таблица 52: Демографски и клинични 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 |
| Възраст на начало | 59,2 (7,5) | 54,6 (8,9)* | 0,02 |
| Образование | 13,7 (2,8) | 14,5 (3,1) | 0,32 |
| MMSE | 27,8 (1,6) | 27,3 (1,6) | 0,19 |
| MMP | 28,9 (1,9) | 26,1 (2,8)* | 0,00 |

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

8.2.1. Сравнително п-ЗПП изследване

При „патерн“ зрителни предизвикани потенциали (Таблица 53) 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.

Таблица 53: Разлики в п-ЗПП между двете групи БП пациенти с ранен (БП-Р) и напреднал (БП-Н) стадий на заболяването

| Характеристики | БП-Р | БП-Н | P= |
|---------------------------------|--------------|--------------|------|
| Лат P100 (контр) | 243,5 (66,7) | 249,2 (24,4) | ,63 |
| Амплитуда N75/P100 (контр) | 10,2 (6,2) | 7,0 (4,8)* | ,02 |
| Амплитуда P100/N145 (контр) | 10,8 (9,0) | 8,2 (6,1) | ,15 |
| Лат P100 (ипсилатерално) | 243,4 (67,3) | 251,7 (25,5) | ,49 |
| Амплитуда N75/P100 (ипсил) | 10,1 (6,2) | 7,0 (4,9)* | 0,02 |
| Амплитуда P100/N145 (ипсил) | 9,8 (7,3) | 8,6 (6,4) | 0,43 |
| Лат P100 (общо очите) | 249,6 (57,0) | 252,3 (24,0) | ,79 |
| Амплитуда N75/P100(общо очите) | 11,4 (6,8) | 8,3 (6,3)* | ,04 |
| Амплитуда P100/N145(общо очите) | 9,2 (7,4) | 8,4 (6,5) | 0,61 |

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

8.2.2. Сравнително изследване между групите недементни пациенти с болест на Паркинсон с нормална и редуцирана амплитудата на N75/P100

Данните от демографските характеристики, глобалната когнитивна оценка и тежестта на заболяването на двете групи са предствени на таблица 54.

Таблица 54: 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 на заболяването | 4,6 (4,0) | 7,4 (5,4)* | 0,03 |
| Възраст на начало | 57,0 (5,7) | 56,2 (9,4) | 0,73 |
| MMSE | 27,7 (1,6) | 27,5 (1,6) | 0,56 |
| MMP | 29,1 (1,4) | 27,1 (2,9)* | 0,00 |
| H&Y stage | 2,4 (0,7) | 2,7 (0,7) | 0,31 |

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

При последващото сравнително проучване (таблица 54) между БП пациентите с нормална (БП-НА) и тези с едностранно и/или двустранно редуцирана амплитуда (БП-РА) на N75/P100 резултатите от проведения 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 значими разлики между двете групи пациенти.

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.

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка (Таблица 54) 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.

Резултатите от MMSE скалата за глобална когнитивна оценка не показва значими разлики между двете групи.

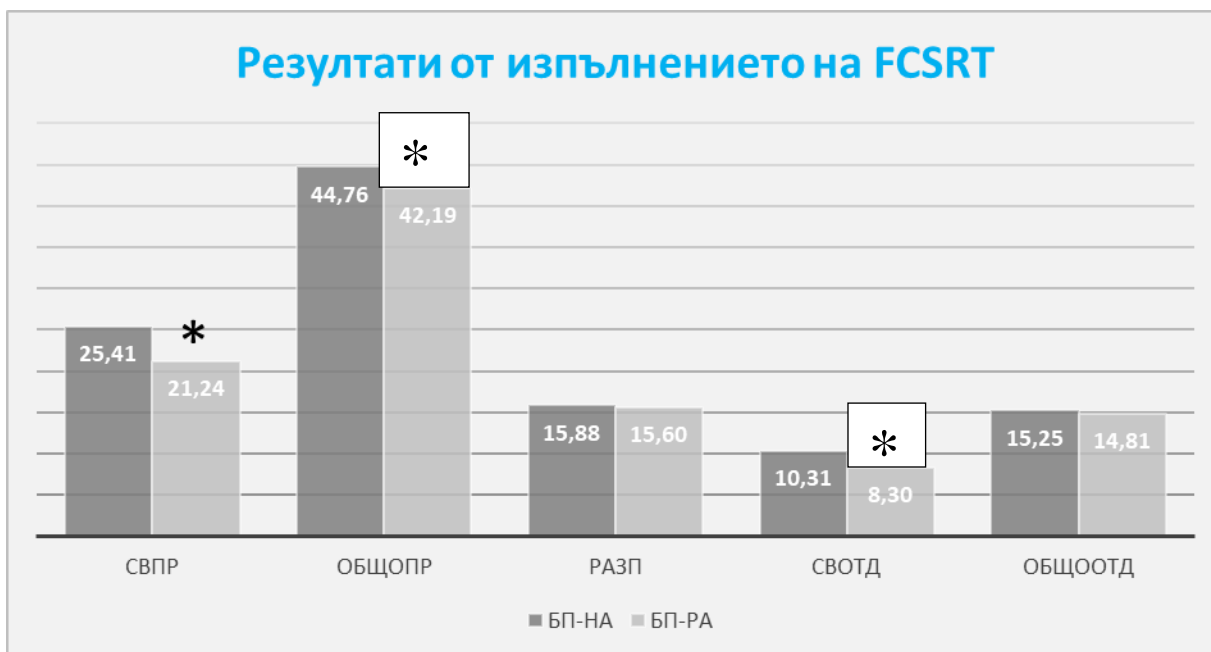
Резултатите от невропсихологичното изследване на вниманието и ексекутивните функции при двете групи са представени в таблица 55.

Анализът на данните посредством t-test не показва значим разлики между групите. При теста за оценка на краткосрочната памет (digit span forward) (таблица 55) анализът на данните също не показва значими различия между двете групи БП пациенти.

Таблица 55: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| Характеристики | БП-НА | БП-РА | P= |
|-----------------------|--------------|---------------|-----------|
| Digit span (forward) | 5,5 (1,3) | 5,2 (1,0) | 0,22 |
| Digit span (backward) | 4,0 (0,8) | 3,8 (1,0) | 0,49 |
| TMT-A (sec) | 59,4 (25,5) | 67,8 (34,3) | 0,36 |
| TMT-B (брой) | 22,7 (1,7) | 21,4 (12,0) | 0,65 |
| TMT-B (sec) | 167,0 (77,5) | 198,0 (131,2) | 0,37 |
| MCST (категории) | 4,7 (1,9) | 4,5 (1,8) | 0,79 |
| MCST (ПЕ) | 1,9 (4,0) | 2,5 (2,4) | 0,56 |
| Stroop test 1 | 84,0 (8,4) | 77,5 (14,0) | 0,09 |
| Stroop test 2 | 60,6 (7,5) | 58,8 (11,1) | 0,54 |
| Stroop test 3 | 32,0 (9,0) | 30,0 (9,8) | 0,47 |

Данните са средно аритметични \pm SD. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации.



Фигура 10: 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. $P < 0,05$

При изследване на вербалната епизодична памет (фигура 10) 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.

По отношение на теста за оценка на назоваването (BNT) (таблица 56) анализът на данните не показва значими разлики между двете групи пациенти.

При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) (таблица 56) t-test също не показва значими междугрупови разлики. При тестовете, които оценяват зрително-пространствените и конструктивни умения (таблица 56), анализът на данните също не показва значими разлики между двете групи.

Таблица 56: Резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности

| | БП-НА | БП-РА | P= |
|------------------------|--------------|--------------|-----------|
| VNT | 13,9 (1,2) | 14,3 (1,2) | 0,25 |
| Категориална флуидност | 20,2 (4,5) | 18,4 (5,2) | 0,19 |
| Литерална флуидност | 10,0 (4,4) | 8,9 (3,6) | 0,35 |
| Конструиране | 10,2 (0,9) | 10,0 (1,3) | 0,50 |
| Пентагон | 6,0 (0,0) | 5,9 (1,0) | 0,77 |
| CDT | 9,2 (0,9) | 8,7 (1,1) | 0,17 |

Данните са средно аритметични \pm SD. CDT = Clock Drawing Test

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (таблица 57) 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), дневната сънливост (Epworth sleepiness scale), скалата за апатия (Apathy scale), както и в скалата за оценка на качеството на живот (PDQ 39).

Таблица 57: Резултати от скалите за немоторна оценка

| | БП-НА | БП-РА | P= |
|---------------------------|--------------|--------------|-----------|
| Beck Depression Inventory | 13,1 (6,0) | 12,2 (9,5) | 0,77 |
| Epworth sleepiness scale | 9,6 (4,6) | 7,6 (5,1) | 0,29 |
| Apathy scale | 13,1 (4,3) | 10,7 (5,1) | 0,21 |
| NMSS(сърдечно-съдова) | 0,5 (0,8) | 2,6 (3,9)* | 0,04 |
| PDQ 39 (общо) | 46,9 (29,6) | 48,8 (31,6) | 0,87 |

Данните са средно аритметични \pm SD; * $p < 0,05$; PDQ-39 - Parkinson's Disease Questionnaire; NMSS – Nonmotor symptoms scale.

При изследване на моторните симптоми (таблица 58) 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.

Таблица 58: Резултати от оценката на моторните симптоми при групите пациенти

| Характеристики | БП-НА | БП-РА | P= |
|-----------------------------------|------------|------------|------|
| Тремор (контралатерално) | 1,2 (1,8) | 1,1 (1,5) | 0,83 |
| Тремор (ипсилатерално) | 2,1 (1,9) | 2,3 (1,8) | 0,71 |
| Тремор (общо) | 3,4 (3,4) | 3,5 (2,9) | 0,91 |
| Брадикинезия (контралатерално) | 3,5 (2,5) | 3,2 (2,6) | 0,69 |
| Брадикинезия (ипсилатерално) | 4,8 (2,0) | 5,2 (3,3) | 0,62 |
| Брадикинезия (общо) | 10,3 (4,9) | 10,4 (5,9) | 0,96 |
| Ригидност (контралатерално) | 2,7 (1,6) | 3,7 (1,5)* | 0,03 |
| Ригидност (ипсилатерално) | 5,1 (1,2) | 5,0 (1,4) | 0,67 |
| Ригидност (общо) | 10,2 (2,3) | 11,2 (3,3) | 0,23 |
| Постурална нестабилност | 1,8 (1,4) | 1,9 (1,3) | 0,80 |
| UPDRS III (общо) | 28,8 (9,6) | 31,3 (9,8) | 0,38 |

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

8.3. Сравнително мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (мсСПП) изследване при пациентите с болест на Паркинсон според стадия на заболяването

Таблица 59: Клинични и демографски характеристики на БП-Р и БП-Н групите участващи в изследване на мсСПП

| Характеристики | БП-Р (n=33) | БП-Н (n=33) | P= |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| Актуална възраст | 61,3 (7,8) | 64,0 (8,4) | 0,187 |
| Продължителност на заболяването | 2,4 (1,8) | 9,7 (4,8)* | 0,0001 |
| Възраст на начало | 58,6 (7,5) | 54,3 (9,3) | 0,043 |
| Образование | 13,6 (2,8) | 14,1 (3,1) | 0,500 |
| MMSE | 27,7 (1,6) | 27,5 (1,7) | 0,628 |
| MMP | 28,8 (1,9) | 26,5 (2,9)* | 0,002 |
| H&Y stage | 2,1 (0,4) | 2,9 (0,6)* | 0,0001 |

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

На таблица 59 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.

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка (Таблица 59) се установява, че БП пациентите в напреднал стадий показват значимо по-ниски резултати на ММП в сравнение с БП пациентите в ранен стадий.

Резултатите от MMSE скалата за глобална когнитивна оценка не показва значими разлики между двете групи.

8.3.1. Сравнително мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (мсСПП) изследване

При последващото сравняване на резултатите от мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (таблица 60) 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.

Таблица 60: Разлики в параметрите на м.с.СПП на контралатералната страна

| Характеристики | БП-Р | БП-Н | P= |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------|
| Латентност I вълна | 1,8 (0,3) | 1,7 (0,2) | 0,21 |
| Латентност III вълна | 3,9 (0,4) | 3,9 (0,3) | 0,54 |
| Латентност V вълна | 5,8 (0,3) | 5,9 (0,3) | 0,23 |
| Интерпик I-III вълна | 2,2 (0,3) | 2,2 (0,3) | 0,72 |
| Интерпик III-V вълна | 1,9 (0,2) | 2,1 (0,3)* | 0,05 |
| Интерпик I-V вълна | 4,1 (0,4) | 4,2 (0,3) | 0,12 |

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

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 (таблица 61).

Таблица 61: Разлики в параметрите на м.с.СПП на ипсилатералната страна

| Характеристики | БП-Р | БП-Н | P= |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------|
| Латентност I вълна | 1,7 (0,3) | 1,7 (0,3) | 0,62 |
| Латентност III вълна | 3,9 (0,3) | 3,9 (0,3) | 0,88 |
| Латентност V вълна | 5,8 (0,3) | 5,9 (0,4) | 0,49 |
| Интерпик I-III вълна | 2,2 (0,3) | 2,2 (0,3) | 0,57 |
| Интерпик III-V вълна | 1,9 (0,2) | 2,0 (0,3) | 0,44 |
| Интерпик I-V вълна | 4,1 (0,4) | 4,2 (0,3) | 0,25 |

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

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 (таблица 62).

Таблица 62: Разлики в осреднените параметрите на м.с.СПП

| Характеристики | БП-Р | БП-Н | P= |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------|
| Латентност I вълна | 1,7 (0,2) | 1,7 (0,2) | 0,15 |
| Латентност III вълна | 3,9 (0,3) | 3,9 (0,3) | 0,78 |
| Латентност V вълна | 5,8 (0,3) | 5,9 (0,4) | 0,28 |
| Интерпик I-III вълна | 2,2 (0,3) | 2,2 (0,2) | 0,41 |
| Интерпик III-V вълна | 1,9 (0,2) | 2,0 (0,3) | 0,09 |
| Интерпик I-V вълна | 4,1 (0,4) | 4,2 (0,3) | 0,13 |

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

8.3.2. 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 63 са представени демографските и клинични характеристики на двете групи БП пациенти с нормална и удължена интерпикова латентност III-V вълна.

Таблица 63: Характеристики на двете групи БП пациенти с нормално (БП-НИЛ) и удължена (БП-УИЛ) интерпикова латентност на III/V вълна

| Характеристики | БП-НИЛ (n=45) | БП-УИЛ (n=21) | P= |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Актуална възраст | 62,5 (7,7) | 63,0 (9,2) | 0,18 |
| Продължителност на заболяването | 4,9 (4,5) | 8,7 (5,7)* | 0,01 |
| Образование | 13,5 (2,6) | 14,5 (3,4) | 0,25 |
| Възраст на начало | 57,4 (8,4) | 54,3 (8,9) | 0,18 |
| 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 |

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

На таблица 63 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.

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.

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка (Таблица 63) 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 невропсихологичното изследване на вниманието и ексекутивните функции при двете групи са представени в таблица 64. Анализът на данните посредством t-test не показва значими разлики между групите.

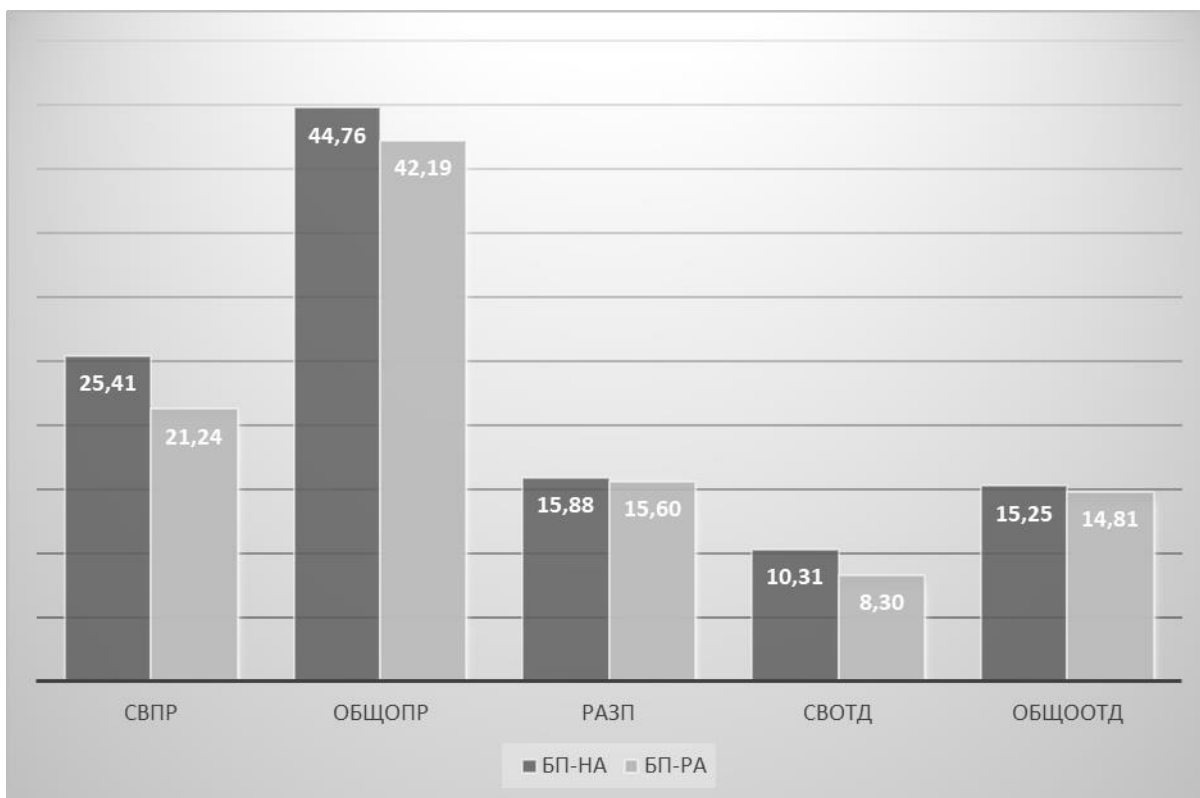
При теста за оценка на краткосрочната памет (digit span forward) (таблица 64) анализът на данните също не показва значими различия между двете групи БП пациенти.

Таблица 64: Резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет

| Характеристики | БП-НИЛ | БП-УИЛ | P= |
|-----------------------|------------------|---------------|------|
| Digit span (forward) | 5,1 (1,1) | 5,5 (1,2) | 0,28 |
| Digit span (backward) | 3,8 (1,1) | 3,9 (0,9) | 0,60 |
| TMT-A (sec) | 60,4 (29,4) | 71,3 (24,3) | 0,21 |
| TMT-B (sec) | 176,7 (104,3) | 202,1 (106,2) | 0,43 |
| MCST (категории) | 4,8 (1,8) | 3,8 (1,9) | 0,11 |
| Stroop test 1 | 82,4 (11,0) | 78,3 (13,6) | 0,27 |

Данните са средно аритметични \pm SD. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации.

При изследване на вербалната епизодична памет (фигура 11) посредством Free and Cued Selective Reminding Test t-test също не показва значими различия между БП пациентите с нормална и удължена интерпикова латентност на III-V вълна.



Фигура 11: 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) (таблица 65) анализът на данните не показва значими разлики между двете групи пациенти.

При изследване на вербалната флуидност (литерална и семантична) (таблица 65) t-test също не показва значими междугрупови разлики.

При тестовете за оценка на зрително-пространствени конструктивни умения (таблица 65) анализът на данните също не показва значими различия между двете групи БП пациенти.

Таблица 65: Резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности

| Характеристики | БП-НИЛ | БП-УИЛ | P= |
|------------------------|---------------|---------------|-----------|
| BNT | 14,1 (1,4) | 14,4 (0,9) | 0,42 |
| Категориална флуидност | 19,1 (3,9) | 18,8 (5,3) | 0,86 |
| Литерална флуидност | 9,5 (4,2) | 9,1 (4,3) | 0,77 |
| Конструиране | 10,0 (1,0) | 9,9 (1,7) | 0,88 |
| Пентагон | 6,0 (0,9) | 5,9 (0,5) | 0,52 |
| CDT | 9,0 (1,0) | 8,4 (0,9) | 0,14 |

Данните са средно аритметични \pm SD. CDT = Clock Drawing Test; BNT = Boston Naming Test

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (таблица 66) се наблюдават значителни разлики между двете групи в скалата за оценка на депресивните симптоми (Beck Depression Inventory) и скалата за апатия (Apathy 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.

Таблица 66: 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;

При изследване на моторните симптоми (таблица 67) 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.

Таблица 67: Резултати от оценката на моторните симптоми при групите пациенти

| Характеристики | БП-НИЛ | БП-УИЛ | P= |
|--------------------------------|---------------|---------------|-----------|
| Тремор(контралатерално) | 0,7 (1,2) | 1,5 (1,5) | 0,06 |
| Тремор (ипсилатерално) | 2,3 (1,9) | 2,8 (1,9) | 0,34 |
| Тремор (общо) | 3,1 (2,7) | 4,5 (3,4) | 0,06 |
| Брадикинезия (контралатерално) | 3,1 (2,6) | 4,1 (3,1) | 0,25 |
| Брадикинезия (ипсилатерално) | 5,1 (2,4) | 5,7 (3,1) | 0,41 |
| Брадикинезия (общо) | 8,2 (4,6) | 9,8 (5,8) | 0,29 |
| Ригидност (контралатерално) | 3,4 (1,9) | 3,7 (0,8) | 0,52 |
| Ригидност (ипсилатерално) | 5,2 (1,1) | 5,1 (1,0) | 0,72 |
| Ригидност (общо) | 10,7 (2,7) | 11,4 (2,1) | 0,40 |
| 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 |

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

8.4. Сравнително соматосензорни предизвикани потенциали (ССПП) изследване при пациенти с болест на Паркинсон според стадия на заболяването

На таблица 68 са представени характеристиките на БП пациентите с ранен и напреднал стадий на заболяването, които участват в изследване на ССПП.

Таблица 68: Клинични и демографски характеристики на БП-Р и БП-Н групите участващи в изследване на ССПП

| Характеристики | БП-Н (n=24) | БП-Р (n=21) | P= |
|---------------------------------|----------------|----------------|------|
| Актуална възраст | 63,8 (8,3) | 60,4 (7,6) | 0,17 |
| Продължителност на заболяването | 10,0 (4,8) | 2,4 (2,2)* | 0,00 |
| Възраст на начало | 53,8 (9,9) | 58,0 (7,6) | 0,12 |
| Образование | 14,2 (3,0) | 13,6 (2,8) | 0,52 |
| MMSE | 27,0 (2,1) | 28,2 (1,3)* | 0,03 |
| MMP | 26,5 (2,7) | 28,8 (1,9)* | 0,01 |
| H&Y stage | 3,0 (0,5) | 2,1 (0,4)* | 0,00 |

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

На таблица 68 при сравняване на резултатите на пациентите с ранна и напреднала БП резултатите от проведения анализ не показват 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.

От проведения сравнителен анализ между двете групи пациенти по отношение на тестовете за глобална когнитивна оценка (Таблица 68) се установява, че БП пациентите в напреднал стадий показват значимо по-ниски резултати както в ММП, така и в MMSE в сравнение с БП пациентите в ранен стадий.

8.4.1. Сравнително соматосензорни предизвикани потенциали (ССПП) изследване

При последващия сравнителен анализ на параметрите на изследваните късолатентни соматосензорни предизвикани потенциали от н. медианус (таблица 69) между двете групи БП пациенти при стимулация на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) страна не се наблюдават значими разлики.

Таблица 69: Разлики в параметрите на ССПП на контралатералната страна

| Характеристики | БП-Н | БП-Р | P= |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------|
| Латентност Erb | 11,2 (1,4) | 11,0 (1,9) | 0,65 |
| Латентност N13 | 14,4 (1,0) | 14,6 (1,6) | 0,62 |
| Латентност P14 | 16,6 (1,6) | 16,7 (2,8) | 0,79 |
| Латентност N20 | 20,2 (1,4) | 20,6 (2,6) | 0,53 |
| Латентност P25 | 25,8 (1,9) | 25,5 (3,1) | 0,36 |
| Интервал N13-N20 | 5,8 (1,3) | 6,0 (1,8) | 0,68 |
| Амплитуда P14/N20 | 1,2 (0,6) | 1,6 (0,9) | 0,10 |

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

Не се наблюдават значими разлики и в параметрите на изследваните късолатентни соматосензорни предизвикани потенциали от н. медианус между двете групи БП пациенти и при стимулация на ипсилатералната (т.е. по-изявената клинично) страна (таблица 70).

Таблица 70: Разлики в параметрите на ССПП на ипсилатералната страна

| Характеристики | БП-Н | БП-Р | P= |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------|
| Латентност Erb | 10,7 (1,2) | 10,3 (1,1) | 0,22 |
| Латентност N13 | 14,7 (0,9) | 14,3 (1,4) | 0,28 |
| Латентност P14 | 17,1 (2,7) | 16,7 (2,8) | 0,69 |
| Латентност N20 | 21,6 (4,4) | 20,4 (3,1) | 0,33 |
| Латентност P25 | 26,7 (6,1) | 25,3 (3,3) | 0,38 |
| Интервал N13-N20 | 6,9 (3,8) | 6,2 (2,1) | 0,85 |
| Амплитуда P14/N20 | 1,9 (1,7) | 1,8 (1,2) | 0,49 |

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

Не се наблюдават също значими разлики в общата оценка (таблица 71) на параметрите на изследваните късолатентни соматосензорни предизвикани потенциали от н. медианус между групите БП пациенти в ранен и напреднал стадий на заболяването.

Таблица 71: Разлики в осреднените параметрите на ССПП

| Характеристики | БП-Н | БП-Р | P= |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------|
| Латентност Erb | 11,0 (1,0) | 10,7 (1,2) | 0,30 |
| Латентност N13 | 14,6 (0,8) | 14,4 (1,5) | 0,76 |
| Латентност P14 | 16,8 (1,8) | 16,7 (2,7) | 0,96 |
| Латентност N20 | 20,9 (2,5) | 20,5 (2,8) | 0,68 |
| Латентност P25 | 25,6 (3,4) | 25,4 (3,0) | 0,79 |
| Интервал N13-N20 | 6,3 (2,1) | 6,0 (1,9) | 0,59 |
| Амплитуда P14/N20 | 4,1 (0,4) | 4,2 (0,3) | 0,55 |

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

8.5. Обобщение

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).

При „патерн“ зрителни предизвикани потенциали ние установяваме, че преходът от ранна към напреднала болест на Паркинсон е обвързан със значимо намаление на амплитуда на N75/P100, както на общата осреднена

от монокулерната стимулация на двете очи, така и на всяка една от двете хемисфери по отделно (контралатерна и ипсилатерална хемисфера). При последващото сравнително проучване между БП пациентите с нормална (БП-НА) и тези с едностранно и/или двустранно редуцирана амплитуда (БП-РА) на N75/P100 се забелязват значимо по-ниски резултати в някои от моторните и немоторните тестове при БП-РА пациентите в сравнение с БП-НА, но не и обратното.

Едностранната или двустранна редукция на амплитуда на N75/P100 при БП се свързва както със значимо по-голяма продължителност на заболяване, така и с по-ниска глобална когнитивна оценка (оценена посредством ММР скалата), но не и с нарастване на моторния стадий на заболяването. При последващата оценка на нарушенията в отделните когнитивни области се установява, че редукцията на амплитудата на N75/P100 при БП е обвързана с нарушения в епизодичната памет, но не и в другите области на когницията. БП-РА показват значимо по-ниски резултати в свободно (непосредствено и отдалечено) припомняне при подобро припомняне, макар и по-ниско общо непосредствено припомняне и съхранено разпознаване с малко интрузии и фалшиви разпознавания. Наблюдаваните нарушения отразяват неефективния достъп и извличане на вече складираната информация, което е типично за недементните пациенти с това заболяване (Petrova M, Traykov L., 2010; Jacobs DM et al., 1995; Marder K et al., 1995; Stern Y et al., 1993) и се свързва с фронто-стриатална дисфункция (Taylor AE et al., 1986) на базата на нарушена допаминергична медиация. При изследване на моторните нарушения в настоящото проучване ние също така наблюдаваме, че редукцията на амплитудата на N75/P100 при БП се свързва със значимо нарастване на ригидността на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) страна. 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 и обратно, че говорът, позата, равновесието и нарушенията в походката са свързани с други невротрансмитерни системи в допълнение на допамина поради тяхната относителна рефрактерност на Л-Допа терапия особено в средния и напреднал стадий на заболяването (Agid Y et al., 1990; Bonnet AM et al., 1987).

По отношение на останалите немоторни прояви в настоящото проучване ние установяваме, че редуцията на амплитудата на N75/P100 при БП е обвързана със значимо нарастване на ортостатичните симптоми при БП пациентите. Симптоматичната ортостатичната хипотония присъства при до 30% от БП, като увеличава риска от падания и оказва влияние върху качеството на живот при пациенти с това заболяване. Приема се, че три основни компонента допринасят за ортостатичната хипотония при БП, като това са норадренергичната денервация както в сърдечните, така и в екстракардиалните региони и артериалната барорефлексна недостатъчност като трети детерминант (Fereshtehnejad Set al., 2014; Jain S and Goldstein DS, 2012). Почти всички пациенти с БП и ортостатична хипотония са с подчертано намалена симпатична норадренергична инервация на миокарда на лявата камера, което може да бъде оценено с еднофотонна емисионна компютърна томография с ¹²³I-мета-йодбензилгуанидин (MIBG). Интересно е, че тази констатация не се наблюдава при пациенти с МСА и ортостатична хипотония и може да бъде полезна за диференциална диагноза (Brauneet S et al., 1999; Goldstein DS, 2003).

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. При сравнителни проучвания между БП пациенти и здрави лица някои автори предполагат на базата на наблюдаваните от тях асоциации между стадия на заболяването и латентността на ЗПП, че е възможно БП пациентите с по-лека форма на заболяването да са с нормални ЗПП и обратно - по-тежката форма на заболяването да е обвързана с по-голяма абнормност в ЗПП (Garcia-Martin et al., 2014). При мета-анализ върху 20 проучвания Хе и колеги (He S. et al., 2018) също така отбелязват, че проучвания, в които са включени БП пациенти с по-голяма продължителност на заболяването, показват големи разлики в P100 между БП пациентите и тези на контролните лица в сравнение с тези, в които са включени само пациенти с малка продължителност на заболяването.

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. Допаминът е важен невротрансмитер в ретината и бива представен в амакрините клетки по вътрешната граница на вътрешния ядрен слой (Dowling, Ehinger & Hedden, 1976) и също се натрупва при интерплексиформените клетки (Frederick, Rayborn, Laties, Lam & Hollyfield, 1982). В мозъчната кора значимата допаминергична активност е до голяма степен ограничена до фронталните и лимбични области и се наблюдава значително по-малка активност в зрителната кора (Nguyen-Legros, Harnois, DiPaolo & Simon, 1993). Въпреки това скоростта на метаболизъм на глюкозата е намалена до 23% в първичната зрителна кора (V1 област) при БП пациентите (Eberling, Richardson, Reed, Wolfe & Jagust, 1994). Проведено през 2017 година проучване също така установява промени и в оптичната хиазма, оптичните радиации и зрителните корови полета при ново диагностицирани БП пациенти посредством мултимодално структурно магнитно-резонансно

изобразяване (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. 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. 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.

При мозъчностволовите слухови предизвикани потенциали при пациентите с напреднала БП се наблюдава значително удължена интерпикова латентност на III-V вълна на контралатералната (т.е. по-слабо изявената клинично) страна спрямо пациентите с ранна БП, но не и в латентностите на I и III вълна или интерпиковия интервал на I-III вълна. При последващото сравнително проучване между БП пациентите с нормална (БП-НИЛ) и тези с удължена контралатрална интерпикова латентност на III-V вълна (БП-УИЛ) се забелязват значимо по-ниски резултати в някои от моторните и немоторните тестове при БП-УИЛ пациентите в сравнение с БП-НИЛ, но не и обратното. В настоящото проучване ние установяваме, че удължаването на контралатрална (т.е. контралатералната на по-изразената моторно страна) интерпикова латентност на III-V вълна е свързано със значимо нарастване както на продължителността на заболяването, така и на моторния стадий на заболяването, но не и на глобалната когнитивна оценка. Последващото подробно невропсихологично изследване също не установява значими

разлики в отделните когнитивни области между двете групи БП пациенти. По отношение на останалите немоторни прояви в настоящото проучване ние установяваме, че удължаването на контралатралната интерпикова латентност на III-V вълна се обвързва с нарастване на депресивните симптоми, апатията, дневната сънливост и нарушенията в ежедневните дейности. Депресията и апатията често се появяват при пациенти с БП и могат да представляват ранни немоторни симптоми (Aarsland Det al., 2009; Pedersen KF et al., 2009; Reijnders JS). Транскраниални сонографски изследвания установяват връзка между промените в мозъчностволовите рафе ядра с депресията и апатията при БП (Walter U et al., 2007; Krogias Cet al., 2016; Richter Det al., 2018).

В настоящото проучване по отношение на моторните нарушения се наблюдава, че удължаването на контралатрална интерпикова латентност на III-V вълна се свързва със значимо нарастване като цяло на моторните симптоми (UPDRS III). Лиу и колеги (Liu et al., 2017) също така установяват значима позитивна корелация между интерпикова латентност на III-V вълна и общата оценка на UPDRS. В допълнение, при подробно изследване на отделните моторни симптоми в настоящото проучване ние установяваме само значима връзка между нарастването на постуралната нестабилност и нарастването на контралатералната интерпикова латентност на III-V вълна (маркер за прогресията на БП от ранен в напреднал стадий на заболяването). Редица невропатологични и фармакологични данни сочат, че дисфункцията в педункулопонтиното ядро може да играе роля в етиологията на постуралната нестабилност и нарушенията в походката при БП (Chapman CA et al., 1997; Lopez OL et al., 1997; Zweig RM et al., 1987; 1989). Педунколопонтиното ядро е разположено в горната част на понса в дорзолатералната част на понтомезенцефалния тегментум. Приема се, че понтоменцефалното ядро е също въввлечено в поддържане на състоянието на бодърстване и генерирането на REM съня (Rye, 1997; French I et al., 2018). Някои автори акцентират върху възможната връзката на това ядро със слуховата

система, като се предполага, че ядрото е свързано с появата на P1 вълната при средно латентните слухови евокирани потенциали (Reese Net al., 1995).

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 (Yrylmaz 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 (Pratt H. et al., 1999; 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) и педункулопонтиното ядро (сънливост, постурална нестабилност).

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-Допа се съобщава за допълнително засягане на дебелите влакна при БП пациенти (Toth et al., 2008; Toth et al., 2010; 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-Допа 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

В диференциалната диагноза на БП, особено в случаите дебютиращи с тремор, на първо място е есенциалният тремор (ЕТ). В проучване, проведено в специализиран център по двигателни заболявания, се установява, че 37% от пациентите с двигателни нарушения са погрешно диагностицирани като имащи ЕТ. От тези пациенти се установява, че най-голямата част (15%) са пациенти с болест на Паркинсон. В редица епидемиологични проучвания (LaRoia H, 2011) се съобщава за повишен риск от развитието на БП при пациенти с ЕТ, като ЕТ пациентите имат около четири до пет пъти по-висок риск за развитие на БП (Benito-Leo´n J, 2009; Labiano-Fontcuberta A, 2012; Louis ED, 2016). Клинични проучвания и при двете заболявания съобщават за развитието на немоторни зрителни и слухови нарушения още в ранни стадии и на двете заболявания (Chaudhuri KR et al., 2009; Arrigo et al., 2017; Kaleagasi H et al., 2015; Pisani et al., 2015; Ondo WG et al., 2003; Benito-Leo´n J et al., 2009).

Въпреки това до момента има само едно сравнително изследване и то само на п-ЗПП с оглед оценка на зрителните проводни пътища между двете страдания (Antal a. et al., 2000). При това при подбора на групите пациенти в това проучване с оглед изключването на пациенти с когнитивен дефицит е използвана само MMSE скалата, като това предполага, че е възможно във всяка една от групите лица да има също и лица с когнитивен дефицит. Доколкото ни е известно, до момента няма проведени сравнителни мСПП проучвания между БП и ЕТ, както и такива, които да са насочени към търсенето на връзки между зрителните и слуховите нарушения от една страна и други (моторни и немоторни) прояви на есенциалния тремор от друга.

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. Клинични характеристики

Проучването е проведено в Александровска болница, София, като в първата подчаст от проучването при анализа на резултатите от п-ЗПП са включени 76 БП пациенти и 25 ЕТ пациенти. Във втората подчаст на проучването при анализа на резултатите от мсСПП са включени 66 БП пациенти и 22 ЕТ пациенти.

Диагностичната процедура е идентична с описаната в параграф III, като за всички включени в проучването болни се изисква КТ или МРТ изследване на главен мозък. Болните отговарят на критериите за есенциален тремор и клинично сигурна болест на Паркинсон, описани в параграф III. Особено внимание е обърнато на подбора на болните, за да не бъдат включени пациенти с данни за мозъчно-съдова болест и деменция описани в параграф III.

За оценка на когнитивните функции при пациентите е използвана батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики, описани в параграф III. Моторната оценка е проведена на базата на Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) при пациентите с болест на Паркинсон и Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) при ЕТ пациентите. Поведенческата оценка е на базата на субтестове и съкратени версии на широко използвани методики, които също са описани в параграф III.

Процедурата по регистрацията на параметрите на изследваните зрителни и слухови предизвикани потенциали е описана в параграф III.

Резултатите от п-ЗПП и мсСПП на групите пациенти са сравнени със съответстващи по възраст и образователен ценз лица, като те съответно са 32 контроли при п-ЗПП и 29 контроли при мсСПП).

Разликите между групите са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ) (BMDP, 1990). При наличие на значим ефект при ANOVA разликите между групите са анализирани post-hoc две по две посредством Bonferroni. При сравняване на разликите в P100 между ипсилатералното и контралатералното око, както и между ипсилатералната и контралатералната хемисфера при групата пациенти с БП е използван paired sample t-test. Коефициентите на корелация на Pearson бяха изчислени между клиничните (моторни и немоторни) прояви при двете заболявания и определени параметри на п-ЗПП и мсСПП, които са значимо по-ниски спрямо здравите лица.

9.2. Сравнително п-ЗПП изследване между пациенти с болест на Паркинсон и пациенти с есенциален тремор

Таблица 72: Демографски характеристики и глобална когнитивна оценка на двете групи пациенти и контролните лица

| Характеристики | Контроли(N=32) | БП(N=76) | ЕТ(N=25) |
|------------------|---------------------------|------------|-------------|
| Актуална възраст | 60,5 (7,1) | 63,2 (7,8) | 59,8 (14,0) |
| Образование | 13,2 (2,3) | 14,1 (3,0) | 13,5 (2,5) |
| MMSE | 28,7 (1,0) ^{a,b} | 27,6 (1,6) | 27,8 (1,4) |

| | | | |
|-----|----------------------------|-------------|-------------|
| DRS | 140,2 (1,4) ^{a,b} | 136,4 (4,0) | 135,2 (5,4) |
|-----|----------------------------|-------------|-------------|

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

Демографските характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групите лица, участващи в тази част от проучването, са представени на таблица 72. При сравняване на актуалната възраст, пол и образователен ценз не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с контролните лица.

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

9.2.1. Сравнително п-ЗПП изследване

Таблица 73: Разлики в общите параметрите на зрителните предизвикани потенциали между двете групи пациенти с БП и с ЕТ и контролните лица

| Характеристики | Контроли | БП | ЕТ |
|---------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| Лат P100 | 213,8 (20,0) ^a | 249,3 (45,4) | 237,8 (39,7) |
| Амплитуда N75/P100 | 16,7 (11,5) ^{a,b} | 9,7 (6,8) | 10,5 (6,7) |
| Амплитуда P100/N145 | 16,7 (8,8) ^{a,b} | 8,6 (6,9) | 9,7 (7,2) |

Данните са средно аритметични \pm SD; $p < 0,05$; а – Контроли в сравнение с БП; b – Контроли в сравнение с ЕТ; с – БП в сравнение с ЕТ.

При сравняване на общите (общо от двете очи) „патерн“ зрителни предизвикани потенциали (таблица 73) 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.

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.

9.2.2. Корелации между п-ЗПП и клиничните (моторни и немоторни) симптоми при пациенти с болест на Паркинсон

При пациентите с болест на Паркинсон по-ниските общи осреднени показатели в „патерн“ зрителните предизвикани показатели корелират с някои демографски и клинични характеристики, като резултатите са представени на таблица 74.

При БП пациентите 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; таблица 74) от една страна и амплитудите на N75/P100 и P100/N145 от друга страна.

Таблица 74: Корелации с характеристики на промените в ЗПП при БП.

| Характеристики | Свързани P100 | Pearson correlation | p |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Актуална възраст | Латентност P100 | 0,381* | 0,001 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,195 | 0,093 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,199 | 0,087 |
| Продължителност на заболяването | Латентност P100 | -0,003 | 0,997 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,336* | 0,003 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,160 | 0,172 |
| Образование | Латентност P100 | -0,261* | 0,046 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,072 | 0,580 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,175 | 0,178 |
| Възраст на начало | Латентност P100 | 0,349* | 0,003 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,014 | 0,905 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,085 | 0,473 |
| Mini Mental State Examination | Латентност P100 | -0,154 | 0,220 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,031 | 0,804 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,049 | 0,695 |
| Mini Mental Parkinson | Латентност P100 | -0,261 | 0,060 |
| | 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 |

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

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 аспекти на внимание/екзекутивни функции (Таблица 75).

Таблица 75: Корелации с резултати от внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет на промените в ЗПП при БП.

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|-------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Digit span (forward) | Латентност P100 | 0,034 | 0,804 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,064 | 0,636 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,089 | 0,505 |
| Digit span (backward) | Латентност P100 | -0,055 | 0,686 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,088 | 0,514 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,014 | 0,920 |
| TMT-A (sec) | Латентност P100 | 0,000 | 0,999 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,154 | 0,254 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,123 | 0,362 |
| TMT-B (sec) | Латентност P100 | 0,006 | 0,968 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,177 | 0,187 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,105 | 0,436 |
| MCST (ПЕ) | Латентност P100 | 0,316* | 0,037 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,195 | 0,194 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,032 | 0,834 |
| Stroop test 1 | Латентност P100 | -0,256 | 0,062 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,295* | 0,027 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,341* | 0,010 |

Данните са средно аритметични \pm SD. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации; *P<0,05.

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.

Таблица 76: Корелации с резултати от FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) на промените в ЗПП при БП.

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|-----------------|------------------------|---------------------|-------|
| Св Пр (брой) | Латентност P100 | -0,198 | 0,130 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,318* | 0,012 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,281* | 0,027 |
| Общо Пр (брой) | Латентност P100 | -0,154 | 0,251 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,251 | 0,055 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,237 | 0,071 |
| Разпознаване | Латентност P100 | -0,126 | 0,343 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,158 | 0,224 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,203 | 0,117 |
| Св Отд (брой) | Латентност P100 | -0,329* | 0,012 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,268* | 0,039 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,317* | 0,014 |
| Общо Отд (брой) | Латентност P100 | -0,130 | 0,336 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,018 | 0,891 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,156 | 0,237 |

СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; Разп = разпознаване; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне. *P<0,05.

В областта на епизодичната памет (Таблица 76) 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.

Таблица 77: Корелации с резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности с промените в ЗПП при БП.

| Характеристики | Свързани отговори | P100 Pearson correlation | p |
|------------------------|---------------------|--------------------------|-------|
| BNT | Латентност P100 | -0,080 | 0,557 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,014 | 0,915 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,089 | 0,505 |
| Категориална флуидност | Латентност P100 | -0,095 | 0,485 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,161 | 0,227 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,260* | 0,048 |
| Литерална флуидност | Латентност P100 | -0,239 | 0,085 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,171 | 0,212 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,277* | 0,040 |
| Конструиране | Латентност P100 | -0,183 | 0,194 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,234 | 0,089 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,225 | 0,102 |
| CDT | Латентност P100 | -0,124 | 0,434 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,279 | 0,066 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,079 | 0,612 |

Данните са средно аритметични \pm SD. CDT = Clock Drawing Test

В областта на речта (Таблица 77) 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) (таблица 77), анализът на данните също не показва значими корелации с показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели.

Таблица 78: Корелации на резултати от скалите за немоторна оценка с промените в ЗПП при БП

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|---------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Beck Depression Inventory | Латентност P100 | -0,001 | 0,994 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,041 | 0,805 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,041 | 0,805 |
| Epworth sleepiness scale | Латентност P100 | 0,018 | 0,915 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,133 | 0,425 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,249 | 0,131 |
| Apathy scale | Латентност P100 | 0,128 | 0,457 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,096 | 0,577 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,131 | 0,446 |
| NMSS (общо) | Латентност P100 | -0,338 | 0,091 |
| | Амплитуда N75/P100 | 0,346 | 0,083 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,377 | 0,057 |
| PDQ 39 (общо) | Латентност P100 | -0,097 | 0,584 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,100 | 0,575 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,141 | 0,428 |

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

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (таблица 78) също не се наблюдават значителни корелации с показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели.

Таблица 79: Корелации на резултати от оценката на моторните симптоми с промените в ЗПП при БП

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Тремор (общо) | Латентност P100 | 0,159 | 0,254 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,131 | 0,330 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,050 | 0,710 |
| Тремор (контралатерално) | Латентност P100 | 0,123 | 0,366 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,077 | 0,567 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,011 | 0,934 |
| Тремор (ипсилатерално) | Латентност P100 | 0,029 | 0,833 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,112 | 0,408 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,007 | 0,956 |
| Брадикинезия (общо) | Латентност P100 | -0,025 | 0,854 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,235 | 0,075 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,041 | 0,757 |
| Брадикинезия (контралатерална) | Латентност P100 | -0,074 | 0,587 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,069 | 0,604 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,001 | 0,992 |
| Брадикинезия (ипсилатерална) | Латентност P100 | -0,226 | 0,094 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,125 | 0,349 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,001 | 0,994 |
| Ригидност (общо) | Латентност P100 | -0,047 | 0,731 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,230 | 0,082 |

| | | | |
|--------------------------------|---------------------|---------|-------|
| | Амплитуда P100/N145 | -0,063 | 0,637 |
| Ригидност (контралатерално) | Латентност P100 | 0,100 | 0,463 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,370* | 0,004 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,192 | 0,148 |
| Ригидност (ипсилатерално) | Латентност P100 | -0,073 | 0,593 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,128 | 0,338 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,044 | 0,744 |
| Постурална нестабилност | Латентност P100 | -0,079 | 0,563 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,146 | 0,275 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,052 | 0,696 |
| UPDRS III (общо) | Латентност P100 | 0,044 | 0,755 |
| | Амплитуда N75/P100 | -0,234 | 0,086 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,110 | 0,426 |

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

При изследване на кардиналните моторни симптоми, както и на общата моторна оценка (таблица 79) 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).

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-засегната спрямо по-слабо засегната) страна ($t = -7,865$; $p = 0,0001$) при БП пациентите.

9.2.3. Корелации между п-ЗПП и клиничните (моторни и немоторни) симптоми при пациенти с есенциален тремор

Таблица 80: Корелации с демографските и клинични характеристики на промените в ЗПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани Р100 отговори | Pearson correlation | p |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Актуална възраст | Амплитуда N75/P100 | -0,265 | 0,258 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,329 | 0,157 |
| Продължителност на заболяването | Амплитуда N75/P100 | -0,040 | 0,874 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,000 | 1,000 |
| Възраст на начало | Амплитуда N75/P100 | -0,173 | 0,507 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,270 | 0,295 |
| 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 |

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 80).

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 (Таблица 81). 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 TMT А и TMT Б теста.

Таблица 81: Корелации с резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет на промените в ЗПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|-----------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Digit span (forward) | Амплитуда N75/P100 | -0,240 | 0,337 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,173 | 0,493 |
| Digit span (backward) | Амплитуда N75/P100 | -0,141 | 0,578 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,063 | 0,804 |
| 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 |
| MCST (категории) | Амплитуда N75/P100 | 0,166 | 0,540 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,192 | 0,475 |

Данните са средно аритметични \pm SD. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test;

При изследване на вербалната епизодична памет (Таблица 82) Pearson correlation не показват значими връзки на резултатите от теста за епизодична памет (FCSRT) с нарушенията в зрителните предизвикани потенциали

Таблица 82: Корелации с резултати от FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test на промените в ЗПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани отговори | P100 | Pearson correlation | p |
|-----------------|----------------------|------|------------------------|-------|
| Св Пр (брой) | Амплитуда N75/P100 | | 0,341 | 0,166 |
| | Амплитуда P100/N145 | | 0,243 | 0,331 |
| Общо Пр (брой) | Амплитуда N75/P100 | | -0,025 | 0,921 |
| | Амплитуда P100/N145 | | -0,024 | 0,925 |
| Св Отд (брой) | Амплитуда N75/P100 | | 0,246 | 0,341 |
| | Амплитуда P100/N145 | | 0,366 | 0,148 |
| Общо Отд (брой) | Амплитуда N75/P100 | | -0,074 | 0,777 |
| | Амплитуда P100/N145 | | 0,135 | 0,604 |

СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; Разп = разпознаване; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне. $p < 0,05$.

В областта на речта (таблица 83) 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 тестовете, които оценяват конструктивни и зрително-пространствени умения (конструиране и CDT) (таблица 83), анализът на данните също не показва значими корелации с показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели.

Таблица 83: Корелации с резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности с промените в ЗПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| BNT | Амплитуда N75/P100 | 0,381 | 0,146 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,403 | 0,121 |
| Категориална флуидност | Амплитуда N75/P100 | 0,583* | 0,011 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,448 | 0,062 |
| Литерална флуидност | Амплитуда N75/P100 | 0,105 | 0,679 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,041 | 0,873 |
| Конструиране | Амплитуда N75/P100 | 0,317 | 0,200 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,137 | 0,589 |
| CDT | Амплитуда N75/P100 | 0,263 | 0,364 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,186 | 0,525 |

Данните са средно аритметични \pm SD. CDT = Clock Drawing Test

При анализ на резултатите от скалите за оценка на други немоторни прояви (таблица 84) също не се наблюдават значителни корелации с показателите от „патерн“ зрителните предизвикани показатели.

При оценка на тремора посредством Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (таблица 84) 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.

Таблица 84: Корелации на резултати от скалите за неоторна и моторна оценка с промените в ЗПП при ЕТ

| Характеристики | Свързани P100 отговори | Pearson correlation | p |
|---------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Beck Depression Inventory | Амплитуда N75/P100 | -0,363 | 0,272 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,194 | 0,568 |
| Epworth sleepiness scale | Амплитуда N75/P100 | 0,454 | 0,161 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,368 | 0,266 |
| Apathy scale | Амплитуда N75/P100 | -0,352 | 0,319 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,230 | 0,523 |
| TRS part A | Амплитуда N75/P100 | -0,101 | 0,708 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,154 | 0,569 |
| TRS part B | Амплитуда N75/P100 | -0,007 | 0,979 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,005 | 0,984 |
| TRS part C | Амплитуда N75/P100 | -0,030 | 0,916 |
| | Амплитуда P100/N145 | 0,052 | 0,854 |
| TRS (общо) | Амплитуда N75/P100 | -0,067 | 0,811 |
| | Амплитуда P100/N145 | -0,076 | 0,788 |

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

9.3. Сравнително мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали (мсСПП) изследване между пациенти с болест на Паркинсон и пациенти с есенциален тремор

На таблица 85 при сравняване на актуалната възраст, пола и образователния ценз не се наблюдават значими разлики между групите пациенти с контролните лица.

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.

Таблица 85: Демографски характеристики и глобална когнитивна оценка на двете групи пациенти и контролните лица

| Характеристики | Контроли N=29 | БП N=66 | ЕТ N=22 |
|-----------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| Актуална възраст | 62,8 (6,9) | 62,9 (8,0) | 61,4 (13,7) |
| Образование | 14,6 (2,9) | 13,8 (2,9) | 13,5 (2,5) |
| MMSE | 29,3 (0,6) ^{a,b} | 27,6 (1,7) | 27,8 (1,4) |
| DRS | 141,4 (2,3) ^{a,b} | 134,4 (6,1) | 135,8 (6,7) |

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

9.3.1. Сравнително мсСПП изследване

На таблица 86 са представени резултатите от общите осреднени мозъчно-стволовите слухови предизвикани потенциали на групите пациенти с БП и с ЕТ, както и на контролните лица.

При последващия post-hoc анализ (Bonferoni тест, $p < 0,05$) 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.

Таблица 86: Разлики в осреднените параметрите на м.с.СПП между двете групи пациенти с БП и с ЕТ и контролните лица

| Характеристики | контроли | БП | ЕТ |
|-----------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| Латентност I вълна | 1,6 (0,1) | 1,7 (0,2) | 1,7 (0,1) |
| Латентност III вълна | 3,7 (0,1) ^{a,b} | 3,9 (0,3) | 3,9 (0,2) |
| Латентност V вълна | 5,6 (0,1) ^{a,b} | 5,9 (0,3) | 5,9 (0,3) |
| Интерпик I-III вълна | 2,1 (0,1) | 2,2 (0,2) | 2,2 (0,2) |
| Интерпик III-V вълна | 1,9 (0,1) | 2,0 (0,2) | 2,0 (0,2) |
| Интерпик I-V вълна | 4,0 (0,2) | 4,2 (0,3) | 4,2 (0,3) |

Данните са средно аритметични \pm SD; $p < 0,05$; a – Контроли в сравнение с БП; b – Контроли в сравнение с ЕТ; c – БП в сравнение с ЕТ.

9.3.2. 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 (таблица 87) с наблюдаваните удължени латентности на III и V вълна Pearson тестът не показва значими корелации.

Таблица 87: Корелации с демографските и клинични характеристики на промените в мсСПП при БП.

| Характеристики | Свързани отговори | мсСПП Pearson correlation | p |
|------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------|
| Актуална възраст | Латентност III вълна | 0.058 | 0.653 |
| | Латентност V вълна | 0.029 | 0.823 |
| Продължителност на заболяването | Латентност III вълна | -0.149 | 0.247 |
| | Латентност V вълна | 0.083 | 0.527 |
| Възраст на начало | Латентност III вълна | 0.145 | 0.216 |
| | Латентност V вълна | -0.018 | 0.892 |
| MMSE | Латентност III вълна | -0.250 | 0.058 |
| | Латентност V вълна | -0.095 | 0.484 |
| MMP | Латентност III вълна | 0.016 | 0.917 |
| | Латентност V вълна | -0.043 | 0.772 |

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

Оценката на глобалната когниция (Таблица 87) посредством MMSE и MMP също не корелира с латентностите на III и V вълна.

При изследване на възможните връзки на резултатите от тестовете за внимание/екзекутивни функции (таблица 88) с наблюдаваните удължени латентности на III и V вълна Pearson тестът не показва значими корелации.

Таблица 88: Корелации с резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет на промените в мССПП при БП.

| Характеристики | Свързани мССПП отговори | Pearson correlation | p |
|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------|
| Digit span (forward) | Латентност III вълна | -0,048 | 0,739 |
| | Латентност V вълна | 0,159 | 0,276 |
| Digit span (backward) | Латентност III вълна | -0,172 | 0,233 |
| | Латентност V вълна | 0,009 | 0,954 |
| TMT-A (sec) | Латентност III вълна | -0,165 | 0,257 |
| | Латентност V вълна | -0,079 | 0,594 |
| TMT-B (sec) | Латентност III вълна | -0,044 | 0,763 |
| | Латентност V вълна | -0,041 | 0,783 |
| MCST (категории) | Латентност III вълна | 0,027 | 0,863 |
| | Латентност V вълна | -0,191 | 0,233 |
| Stroop test 1 | Латентност III вълна | 0,198 | 0,172 |
| | Латентност V вълна | 0,056 | 0,704 |

Данните са средно аритметични \pm SD, * $p < 0,05$. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации.

При изследване на вербалната епизодична памет (Таблица 89) Pearson correlation не показват значими връзки на резултатите от теста за епизодична памет (FCSRT) с латентностите на III и V вълна.

Таблица 89: Корелации с резултати от FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) на промените в мСПП при БП.

| Характеристики | Свързани мСПП отговори | Pearson correlation | p |
|-----------------|------------------------|---------------------|-------|
| Св Пр (брой) | Латентност III вълна | -0,233 | 0,090 |
| | Латентност V вълна | -0,262 | 0,058 |
| Общо Пр (брой) | Латентност III вълна | -0,081 | 0,571 |
| | Латентност V вълна | -0,087 | 0,547 |
| Разпознаване | Латентност III вълна | -0,026 | 0,851 |
| | Латентност V вълна | -0,048 | 0,734 |
| Св Отд (брой) | Латентност III вълна | 0,070 | 0,624 |
| | Латентност V вълна | 0,094 | 0,511 |
| Общо Отд (брой) | Латентност III вълна | 0,055 | 0,704 |
| | Латентност V вълна | 0,120 | 0,407 |

Данните са средно аритметични \pm SD, * $p < 0,05$. СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне.

В областта на речта (таблица 90) не се наблюдават корелации между резултатите от теста за назоваване (BNT) и латентностите на III и V вълна, като и между вербална флуидност и латентностите на III и V вълна.

При тестовете, които оценяват конструктивни и зрительно-пространствени умения (конструиране и CDT) (таблица 90), анализът на данните също не показва значими корелации с латентностите на III и V вълна.

Таблица 90: Корелации с резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности с промените в мСПП при БП.

| Характеристики | Свързани мСПП отговори | Pearson correlation | p |
|----------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| BNT | Латентност III вълна | 0,059 | 0,686 |
| | Латентност V вълна | 0,038 | 0,795 |
| Категориална флуидност | Латентност III вълна | 0,093 | 0,522 |
| | Латентност V вълна | 0,084 | 0,565 |
| Литерална флуидност (брой) | Латентност III вълна | -0,007 | 0,961 |
| | Латентност V вълна | -0,079 | 0,603 |
| Конструиране | Латентност III вълна | 0,079 | 0,599 |
| | Латентност V вълна | 0,076 | 0,644 |
| CDT | Латентност III вълна | -0,213 | 0,188 |
| | Латентност V вълна | -0,213 | 0,193 |

Данните са средно аритметични \pm SD. CDT = Clock Drawing Test; BNT – Boston Naming test

При изследване на възможната връзка на промените в латентностите на III и V вълна с изявата на други немоторни симптоми (таблица 91) се установява значима връзка между удължаването на V вълна с нарастването на апатията при пациентите с болест на Паркинсон.

Таблица 91: Корелации на резултати от скалите за неоторна оценка с промените в мСПП при БП

| Характеристики | Свързани отговори | мСПП 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 (таблица 92) резултатите от анализа също не показват значителни корелации с латентностите на III и V вълна.

Таблица 92: Корелации на резултати от оценката на моторните симптоми с промените в мСПП при БП

| Характеристики | Свързани мСПП отговори | Pearson correlation | p |
|-------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Тремор (общо) | Латентност III вълна | -0,005 | 0,971 |
| | Латентност V вълна | 0,091 | 0,533 |
| Брадикинезия (общо) | Латентност III вълна | -0,144 | 0,319 |
| | Латентност V вълна | 0,004 | 0,977 |
| Ригидност (общо) | Латентност III вълна | -0,108 | 0,455 |
| | Латентност V вълна | -0,009 | 0,951 |
| Постурална нестабилност | Латентност III вълна | -0,232 | 0,102 |
| | Латентност V вълна | -0,052 | 0,717 |
| UPDRS III (общо) | Латентност III вълна | -0,226 | 0,111 |
| | Латентност V вълна | -0,036 | 0,802 |

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

9.3.3. 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 демографските показатели (таблица 93).

Таблица 93: Корелации с демографските и клинични характеристики на промените в мсСПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани отговори | мсСПП Pearson correlation | p |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------|-------|
| Актуална възраст | Латентност III вълна | 0,420 | 0,073 |
| | Латентност V вълна | 0,313 | 0,192 |
| Продължителност на заболяването | Латентност III вълна | 0,208 | 0,423 |
| | Латентност V вълна | 0,242 | 0,349 |
| Възраст на начало | Латентност III вълна | 0,173 | 0,507 |
| | Латентност V вълна | 0,079 | 0,762 |
| MMSE | Латентност III вълна | -0,385 | 0,103 |
| | Латентност V вълна | -0,179 | 0,463 |
| MMP | Латентност III вълна | -0,583* | 0,011 |
| | Латентност V вълна | -0,546* | 0,019 |

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

По отношение на когницията (Таблица 93) при ЕТ пациентите се наблюдава значима връзка между глобалната когнитивна оценка

(измерена посредством ММП) от една страна и латентностите на III и V вълни от друга страна.

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 94).

Таблица 94: Корелации с резултати от невропсихологичните тестове за внимание/екзекутивни функции и краткосрочна памет на промените в мСПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани мСПП отговори | Pearson correlation | p |
|-----------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Digit span (forward) | Латентност III вълна | -0,287 | 0,233 |
| | Латентност V вълна | -0,208 | 0,392 |
| Digit span (backward) | Латентност III вълна | -0,226 | 0,352 |
| | Латентност V вълна | -0,065 | 0,792 |
| TMT-A (sec) | Латентност III вълна | 0,381 | 0,108 |
| | Латентност V вълна | 0,414 | 0,078 |
| TMT-B (sec) | Латентност III вълна | 0,530* | 0,020 |
| | Латентност V вълна | 0,311 | 0,195 |
| MCST (категории) | Латентност III вълна | -0,192 | 0,461 |
| | Латентност V вълна | -0,183 | 0,482 |
| MCST (ПЕ) | Латентност III вълна | 0,370 | 0,144 |
| | Латентност V вълна | 0,223 | 0,390 |
| Stroop test 1 | Латентност III вълна | -0,266 | 0,271 |
| | Латентност V вълна | -0,004 | 0,988 |

Данните са средно аритметични \pm SD, * $p < 0,05$. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Card Sorting Test; ПЕ = персеверации.

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 TMT B теста.

Таблица 95: Корелации с резултати от FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test на промените в мСПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани отговори | мСПП | Pearson correlation | p |
|--------------------|----------------------|------|------------------------|-------|
| Св Пр (брой) | Латентност III вълна | | -0,194 | 0,427 |
| | Латентност V вълна | | -0,228 | 0,347 |
| Общо Пр (брой) | Латентност III вълна | | 0,020 | 0,934 |
| | Латентност V вълна | | -0,096 | 0,695 |
| Св Отд (брой) | Латентност III вълна | | -0,502* | 0,034 |
| | Латентност V вълна | | -0,450 | 0,061 |
| Общо Отд (брой) | Латентност III вълна | | -0,091 | 0,719 |
| | Латентност V вълна | | -0,190 | 0,451 |

Данните са средно аритметични \pm SD, * $p < 0,05$. СвПр = свободно припомняне; ОбщоПр = общо припомняне; СвОтд = свободно отдалечено припомняне; ОбщоОтд = общо отдалечено припомняне.

При изследване на вербалната епизодична памет (фигура 95) посредством Free and Cued Selective Reminding Test се установява връзка между спада в резултатите от тестовете от отдалеченото свободно припомняне с удължаването на латентността на III вълна.

В областта на речта (таблица 96) не се наблюдават значими корелации между резултатите от тестовете и латентностите на III и V вълна.

Таблица 96: Корелации с резултати от тестовете за реч и зрительно-пространствени/конструктивни способности с промените в мсСПП при ЕТ.

| Характеристики | Свързани отговори | мсСПП | Pearson correlation | p |
|---------------------------|----------------------|-------|------------------------|-------|
| BNT | Латентност III вълна | | -0,158 | 0,546 |
| | Латентност V вълна | | -0,145 | 0,578 |
| Категориална флуидност | Латентност III вълна | | -0,178 | 0,467 |
| | Латентност V вълна | | -0,212 | 0,383 |
| Литерална флуидност | Латентност III вълна | | -0,050 | 0,838 |
| | Латентност V вълна | | -0,247 | 0,307 |
| Конструиране | Латентност III вълна | | -0,338 | 0,157 |
| | Латентност V вълна | | -0,195 | 0,425 |
| CDT | Латентност III вълна | | 0,336 | 0,221 |
| | Латентност V вълна | | 0,354 | 0,195 |

Данните са средно аритметични \pm SD; * $p < 0,05$; CDT = Clock Drawing Test; BNT – Boston Naming Test;

При тестовете, които оценяват конструктивни и зрительно-пространствени умения (конструиране и CDT) (таблица 96), 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 с изявата на други немоторни симптоми (таблица 97) се установява значима връзка между нарастването на латентността на III вълна и нарастването на депресивните симптоми при ЕТ пациентите.

Таблица 97: Корелации на резултати от скалите за немоторна 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 98) 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 98: Корелации на резултати от скалата за 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.

9.4. Обобщение

В настоящото проучване при сравняване на резултатите от проведените късолатентни зрителни и слухови предизвикани потенциали между групи пациенти с БП и ЕТ в сравнение с контролна група здрави лица се наблюдават някои значими разлики.

При „латерн“ 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 P100 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.

При БП пациентите 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 продължителността на заболяването се свързва с амплитудата на N75/P100. По отношение на продължителността на заболяването и връзката му с промените в п-ЗПП някои други автори също съобщават за подобна връзка (Okuda E et al., 1995; He S et al., 2018; Bodis-Wollner I, Yahr M, 1978), макар и това да не е системно наблюдавано. Някои автори също така установяват връзка между промените в ЗПП и възрастта (Gołab M et al., 2003; Sener et al., 2001).

По отношение на когницията, при БП пациентите се наблюдава значима връзка между глобалната когнитивна оценка (посредством ММП) от една страна и амплитудите на P100 от друга страна. При последващата оценка на нарушенията в отделните когнитивни области се установява, че при БП пациентите нарушенията в зрителните предизвикани потенциали са обвързани със засягане на някои аспекти на внимание/екзекутивни функции, епизодичната памет и речта, за които се приема, че са свързани предимно с фронто-стриаталната дисфункция (Petrova M, Трауков L., 2012). 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 Stroop test 1 с амплитудите на P100. В областта на епизодичната памет при БП пациентите се наблюдава връзка между нарушенията в извличането от епизодичната памет (т.е. в свободно припомняне, но не и в

разпознаването) с намаление на амплитудите на P100 и нарастване на латентността на P100. В областта на речта спадът в резултатите от тестовете за категориална и литерална флуидност, който се приема за тестове с голям езекутивен товар, е свързан с намаление на амплитудата на P100/N145, но не се наблюдават значими корелации на промените в ЗПП и назоваването, когнитивна функция, за която се приема че е свързана с относително ниско езекутивно натоварване (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 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) при изследване на възможната връзка между нарушенията в п-ЗПП и отделните кардинални моторни симптоми установяват умерена до значима корелация между тежестта на брадикинезията на по-засегнатата, както и на по-слабо засегнатата страна

с амплитудата на ЗПП на кореспондиращото око. 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 и обратно, че говорът, позата, равновесието и нарушенията в походката са свързани с други невротрансмитерни системи в допълнение на допамина, поради тяхната относителна рефрактерност на Л-Допа терапия особено в средния и напреднал стадий на заболяването (Agid Y et al., 1990; Bonnet AM et al., 1987).

Зрителните нарушения и особено фовеалните зрителни нарушения се съобщават като чести немоторни симптоми при пациенти с БП (Bodis-Wollner 2009), които в някои случаи могат и да предшестват появата на моторните симптоми на заболяването (Chaudhuri KR et al., 2009; Arrigo et al., 2017).

Зрителните предизвикани потенциали са полезен неинвазивен 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. Допаминът е важен невротрансмитер в ретината и бива представен в амакрините клетки по вътрешната граница на вътрешния ядрен слой (Dowling, Ehinger & Hedden, 1976) и също се натрупва при интерплексиформените клетки (Frederick, Rayborn, Laties, Lam & Hollyfield, 1982). Допамин съществува и в корпус геникулатум латерале и зрителната кора (He S et al., 2018).

В настоящото проучване ние установяваме връзки между нарушенията в ЗПП и такива аспекти на когнитивните функции, за които се приема, че са в резултат на фронто-стриатална дисфункция на базата на допаминовия дефицит. В допълнение, се наблюдават и корелации на ЗПП с ригидността, за която също се приема, че е един от кардиналните

моторни симптоми с по-чиста допаминергична манифестация. 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 сравняване на амплитудите и латентността на P100 на ЕТ пациентите с тези на БП пациентите, както и на латентността на P100 с тези на контролните лица не се наблюдават съществени разлики. Антал и колеги (Antal a. et al., 2000) също не установяват значими разлики в латентността на P100 при ЕТ пациентите в сравнение с БП пациенти и контролни лица. В настоящото проучване обаче при последващо сравняване на амплитудите на P100 ние установяваме значимо по-ниски резултати при ЕТ пациентите в сравнение с контролните лица. При пациентите с есенциален тремор тези по-ниски амплитуди на P100 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 P100 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. 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 TMT А и TMT Б теста. В областта на речта спадът в резултатите от тестовете за категориалната флуидност (тест с голям екзекутивен товар) е свързан с намаление на амплитудата на N75/P100, но не се наблюдават връзки с назоваването, когнитивна функция, за която се приема, че е свързана с относително ниско екзекутивно натоварване

(Hodges JR et al., 1995). Нарушенията на внимание/екзекутивни функции при ЕТ се приема, че са свързани с нарушения на връзките на фронтocereбеларния 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. В настоящото проучване при последващия корелационен анализ в насока търсене на възможни връзки между промените в мСПП и моторните и немоторни прояви на болест 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 мозъчностволовите рафе ядра с апатия при БП (Richter Det al., 2018).

Слуховите нарушения при пациенти с болест на Паркинсон се приема да са по-чести отколкото в общата популация (Yulmaz et al., 2009; Vitale et al., 2012; Lai et al., 2014; Pisani et al., 2015). 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 ядра на хипоталамуса за вълна V (Pratt H et al., 1999; Liu C et al., 2017). При проучвания върху БП пациенти някои автори също така съобщават за удължени латентности на III и V вълна при изследваните от тях недементни БП пациенти в сравнение с контролни лица (Liu et al., 2017), а други само в латентността на V вълна и интерпиковата латентност на I-V вълна (Yılmaz et al., 2009; Chia et al., 1995).

В настоящото проучване, при пациентите с есенциален тремор се наблюдава значимо удължаване на общите осреднени латентности на III и V вълна в сравнение с контролните лица, като тези промени в мсСПП корелират както с някои немоторни прояви, така и с моторните нарушения при пациентите с есенциален тремор. По отношение на латентността на III вълна се установява, че тя корелира както с глобалната когнитивна оценка, така и по-специално с нарушенията в някои аспекти на вниманието/екзекутивните функции (времето за изпълнение на TMT B теста) и извличането от епизодична памет (отдалеченото свободно припомняне). В допълнение, нарастването на латентността на III вълна, но не и на V вълна 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.

5. 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-IOFLUPANE 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, 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.
11. Намаление едностранно/двустранно на N75/P100 амплитудата при „патерн“ зрителни 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“ зрителни 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 континуума 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.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Миланов И, Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсонова болест. Двигателни нарушения, 2018, 15, 4, 9-40.
2. Миланов И. Съвременно схващане за треморите. Двигателни нарушения, 2014, 11, 1, 36-47.
3. Миланов, И., Георгиев, Д., Делева, Н., Тодорова, А., Кметска, К., Капрелян, А., Петрова, Т., Асенов, О., Иванова, С., Иванов, Б., Палашев, Й. Разграничаване на паркинсонизъм от есенциален тремор чрез [123I]-FP-CIT SPECT сканиране. Двигателни нарушения, 2004, 1, 2, 30-35.
4. Миланов, И., Топалов, Н. SPECT изобразяване с радиолиганди в неврологичната практика. Двигателни нарушения, 2004, 1, 1, 23-26.
5. Млъчков, Н., Миланов, И., Георгиев, Д., Кметска, К. Диагностични възможности на SPECT скинтиграфията със 123I-Ioflupane (DatScan) при Паркинсонизъм. Българска неврология, 2014, 15, 1, 20-25.
6. Петрова М, Григорова О, Райчева М, Мехрабиан Ш, Трайков Л. Връзка между апатията, когнитивните дефицити и тежестта на тремора при недементни пациенти с есенциален тремор. Неврология и Невропсихология, 2018.
7. Петрова М, Григорова О, Райчева М, Трайков Л. Ранни когнитивни нарушения при есенциален тремор, Medinfo, 2018.
8. Радевски Г. Клинико-епидемиологични проучвания върху есенциален тремор, 2015
9. Скелина С. Проучване на невропсихологичния профил при пациенти с Паркинсон плюс синдроми, Дисертация за придобиване на степен "Доктор" Медицинска Университет, София. 2015
10. Шотеков П., О.Григорова, Д.Минчев, И.Костадинова, Н.Пешев, DATScan-SPECT в диагностиката на Паркинсоновата болест, Българска неврология, 6,2004,77-82.

11. "National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Parkinson's Disease information web page, 2017," <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Parkinsons-Disease-Information-Page>.
12. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. Parkinson Study Group. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:34e44.
13. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387–92.
14. Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Summer;13(3):374-9.
15. Aarsland D, Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010; 20, 633–639.
16. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1215-20.
17. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2175–86.
18. Aarsland D, Pehlhagen S, Ballard CG et al. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2012;8:35–47.
19. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2005;20:1255–1263.

20. Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U et al. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Funct Neurol* 2012;27:147-54
21. Abele M, Schulz JB, Bürk K, Topka H, Dichgans J, Klockgether T. Evoked potentials in multiple system atrophy (MSA). *Acta Neurol Scand*. 2000 Feb;101(2):111-5.
22. Adams JR, van Netten H, Schulzer M, Mak E, McKenzie J, Strongosky A et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005;128:2777e85.
23. Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Sabbagh MN, Driver-Dunckley E, Evidente VG et al. Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(6):456e8.
24. Agid Y, Graybiel AM, Ruberg M et al. The efficacy of levodopa treatment declines in the course of Parkinson's disease: do nondopaminergic lesions play a role? *Adv Neurol* 1990; 53: 83–100.
25. Akshoomoff N, Courchesne E and Townsend J. Attention coordination and anticipatory control. *Int Rev Neurobiol* 1997;41: 575–598.
26. Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW & Elble RJ. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2001;70, 483–488.
27. Albanese A. Classifying tremor: language matters. *Mov Disord* 2018;33: 3–4.8.
28. Al-Bunyan MA. Parkinson's disease. Clinical and electrophysiology evaluation. *Neurosciences (Riyadh)*. 2000 Jan;5(1):46-9.
29. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits—neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990;13, 266–271.

30. Allen G, Buxton R, Wong E and Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997;275: 1940–1943.
31. Allison T. Scalp and cortical recordings of initial somatosensory cortex activity to median nerve stimulation in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982;388, 671–678.
32. Allman MJ, Meck WH. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 2012;135(Pt 3):656-677.
33. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006;16:17–42
34. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2006;21:1123–30. doi:10.1002/mds.20897.
35. Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci* 1993;16:73–93.
36. Amieva H, Mokri H, Le Goff M et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer’s disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* 2014;137:1167–75.
37. Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P et al. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson’s disease. *CNS Drugs* 2010;24:119-29
38. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011;258:579-85
39. Antonini A, Moeller JR, Nakamura T, Spetsieris P, Dhawan V, Eidelberg D. The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 803–810.
40. Antonini A, Moro E, Godeiro C et al. Medical and surgical management of advanced Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2018. doi:10.1002/mds.27340

41. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018 Dec;34(12):2063-2073.
42. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(6):399e402.
43. Appollonio I, Grafman J, Schwartz V, Massaquoi S and Hallett M. Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology* 1993;43: 1536–1544.
44. Aracil-Bolanos I, Strafella AP, Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease, *Park. Relat. Disord.* 22 (Suppl. 1),2016,S101eS105.
45. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000;164:1640–1643.
46. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:429–433.
47. Aranda B, Perrigot M, Mazieres L, Pierrot-Deseilligny E. Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1983;139:283–288.
48. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP & Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Movement Disorders*, 2011;26,2387–2395.
49. Armstrong RA & Kergoat H. Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2015;35, 352–376.
50. Armstrong RA. Oculo-visual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Parkinsons' Disease*, 2016;5, 715–726.
51. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clinical & Experimental Optometry*, 2008;91, 129–138.

52. Arnaldi D, Campus C, Ferrara M et al. What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiology of Aging* 2012;33:1127.e11–1127.e20.
53. Arnaldi D, De Carli F, Picco A et al. Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? *Neurobiology of Aging* 2015;36:3300–5.
54. Arrigo A, Calamuneri A, Milardi D, Mormina E, Rania L, Postorino E, Marino S, Di Lorenzo G, Anastasi GP, Ghilardi MF, Aragona P, Quartarone A, Gaeta M. Visual System Involvement in Patients with Newly Diagnosed Parkinson Disease. *Radiology*. 2017 Dec;285(3):885-895.
55. Arsalidou M, Duerden EG, Taylor MJ, The centre of the brain: topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia, *Hum. Brain Mapp.* 34,2013,3031e3054.
56. Artieda J, Pastor MA, Lacruz F et al. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 1992;115 (Pt 1):199–210
57. Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997;38:1e6.
58. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brucke T. [¹²³I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998;105:1213e28.
59. Aslam S, Zhang N, Adler CH, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Sabbagh MN, Belden C, Zamrini E, Beach TG, Shill HA. Essential tremor and depression. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 Nov-Dec;4(6):838-842.
60. Auning E, Rongve A, Fladby T et al. Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:202-208.
61. Avanzino L, Bove M, Tacchino A, Ruggeri P, Giannini A, Trompetto C et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur J Neurosci* 2009;30:1971–1979.

62. Axelrad J, Louis E, Honig L, Flores I, Ross G, Pahwa R et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol* 2008;65: 101–107.
63. Azar M, Bertrand E, Louis ED, Huey E, Collins K, Rohl B, Cosentino S. Awareness of cognitive impairment in individuals with essential tremor. *J Neurol Sci.* 2017 Jun 15;377:155-160.
64. Ba F, Martin WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Feb;21(2):87-94.
65. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V et al. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *J Neuroimaging* 2012;22:275–78.
66. Baggio HC, Segura B, Garrido-Millan JL, Marti MJ, Compta Y, Valldeoriola F, Tolosa E, Junque C. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy, *Mov. Disord.* 2015;30, 671–679.
67. Bajaj NP, Gontu V, Birchall J, Patterson J, Grosset DG, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis in tremulous parkinsonian patients: a blinded video study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1223e8.
68. Baker SC, Rogers RD, Owen AM et al. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 1996;34:515–526.
69. Balaban H, Altuntaş E. Audio-vestibular evaluation in patients with essential tremor. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, Jun, 269, 1577-1581.
70. Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 1985; 35: 949–956.
71. Barbato L, Rinalduzzi S, Laurenti M, Ruggieri S & Accornero, N. Color VEPs in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1994;92, 169–172.
72. Barbe MT, Liebhart L, Runge M et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor:

- stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Exp Neurol* Jul 2011;230(1):131-7.
73. Barbosa ER, Limongi JCP, Cummings JL. Parkinson's disease. *Psychiatry Clin N Am* 1997;20:769-790.
74. Bares M, Brazdil M, Kanovsky P, Jurak P, Daniel P, Kukleta M et al. The effect of apomorphine administration on smooth pursuit ocular movements in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2003;9, 139–144.
75. Bares M, Lungu O, Husarova I and Gescheidt T. Predictive motor timing performance dissociates between early diseases of the cerebellum and Parkinson's disease. *Cerebellum* 2010;9: 124–135.
76. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63, 273-9.
77. Barone P, Scarzella L, Marconi R et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006;253:555–561.
78. Barut OB, Gunal DI, Turkmen C, Mollahasanoglu A, Ankarali H. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol Belg* 2013;113:117–125.
79. Baudic S, Barba G, Thibaudet M, Smagghe A, Remy P, Traykov L: Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:15-21.
80. Baudic S, Maison P, Dolbeau G, Boissé MF, Bartolomeo P, Dalla Barba G, Traykov L, Bachoud-Lévi AC. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):316-21.

81. Baudic S, Tzortzis C, Barba GD, Traykov L. Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2004, 17, 195-201.
82. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F & Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American Journal of Ophthalmology*, 2002;133, 135–137.
83. Beauchamp MH, Dagher A, Aston JA, Doyon J. Dynamic functional changes associated with cognitive skill learning of an adapted version of the Tower of London task. *Neuroimage* 2003;20:1649–1660.
84. Bedard MA, el Massioui F, Malapani C et al. Attentional deficits in Parkinson's disease: partial reversibility with naphthoxazine (SDZ NVI-085), a selective noradrenergic alpha 1 agonist. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:108–17.
85. Benamer HTS, OertelWH, Patterson J, Hadley DM, Pogareff O, Hoffken H, Gerstner A, Grosset DG Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: Part 1. baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 2003;18:977–984
86. Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DL, Macphee GJA, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [123I]FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698.
87. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503e10.
88. Bench C, Frith C, Grasby P, Friston K, Paulesu E, Frackowiack R, Dolan R. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993;31:907–922.
89. Benge J, Phillips-Sabol J, Phenix R. The neuropsychological assessment battery categories test as a measure of executive dysfunction in patients

- with Parkinson's disease and essential tremor: an exploratory study. *Clin Neuropsychol* 2014;28:1008–1018.
90. Benito-León J, Alvarez-Linera J, Hernandez-Tamames JA et al. Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J Neurol Sci* 2009;287:138–42.
91. Benito-León J, Contador I, Louis ED, Cosentino S, Bermejo-Pareja F. Education and risk of incident dementia during the premotor and motor phases of essential tremor (NEDICES). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(33):e4607.
92. Benito-León J, Louis E, Bermejo-Pareja F and Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006;66: 1500–1505.
93. Benito-León J, Louis E, Bermejo-Pareja F. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 2007, 29, 213-7.
94. Benito-León J, Louis E, Mitchell A & Bermejo-Pareja F. Elderly onset essential tremor and mild cognitive impairment: A population-based study (NEDICES). *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 23, 4, 727–735.
95. Benito-León J, Louis ED & Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study, G. Population-based casecontrol study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66, 69–74.
96. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study G. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):423–425.
97. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66:69–74.
98. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Short sleep duration heralds essential tremor: a prospective, population-based study. *Mov Disord*. 2013; 28:1700–1707.

99. Benito-León J, Louis ED, Romero JP, Hernandez-Tamames JA, Manzanedo E, Alvarez-Linera J et al. Altered functional connectivity in essential tremor: a resting-state fMRI study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1936.
100. Benito-León J, Louis ED, Sanchez-Ferro A & Bermejo-Pareja F. Rate of cognitive decline during the premotor phase of essential tremor: A prospective study. *Neurology* 2013;81, 60–66.
101. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:666–78
102. Benito-León J, Mato-Abad V, Louis ED, Hernández-Tamames JA, Álvarez-Linera J, Bermejo-Pareja F, Domingo-Santos Á, Collado L, Romero JP. White matter microstructural changes are related to cognitive dysfunction in essential tremor. *Sci Rep.* 2017 Jun 7;7(1):2978.
103. Bensmaia SJ, Denchev PV, Dammann JF et al. The representation of stimulus orientation in the early stages of somatosensory processing. *J Neurosci* 2008; 28:776–86
104. Bensmaia SJ, Hsiao SS, Denchev PV et al. The tactile perception of stimulus orientation. *Somatosens Mot Res* 2008;25:49–59
105. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G: Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:454-462.
106. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology.* 2004;63:S40–8.
107. Bermejo-Pareja F and Puertas-Martín V. Cognitive Features of Essential Tremor: A Review of the Clinical Aspects and Possible Mechanistic Underpinnings *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2012; 2: 02-74-541-1.
108. Bermejo-Pareja F, Louis E, Benito-León J and Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident dementia in

- essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007;22: 1573–1580.
109. Bermejo-Pareja F. Essential tremor: a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat Rev Neurol*, 2011, 7, 5, 273-82.
 110. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20: 415–455.
 111. Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, Bergsland N, Tysnes OB, Larsen JP, ... Apostolova LG. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2013;84(1), 23–28.
 112. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D: Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007;69:747-54.
 113. Bhalsing KS, Kumar KJ, Saini J, Yadav R, Gupta AK, Pal PK: White matter correlates of cognitive impairment in essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):448-53.
 114. Bhalsing KS, Saini J, Pal PK. Understanding the pathophysiology of essential tremor through advanced neuroimaging: a review. *J Neurol Sci* 2013;335(1–2):9–13.
 115. Bhalsing KS, Upadhyay N, Kumar KJ et al. Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *Eur J Neurol* 2014;21:874–83.
 116. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED et al. Consensus statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33:75–87.
 117. Biouesse V, Newman NJ, Carroll C, Mewes K, Vitek JL, Bakay RA E et al. Visual fields in patients with posterior GPi pallidotomy. *Neurology*, 1998;50, 258–265.

118. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C & Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*, 2004;62, 177–180.
119. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C et al. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2000;62:63–88
120. Bodegard A, Geyer S, Grefkes C et al. Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* 2001;31:317–28
121. Bodis-Wollner I & Yahr M. Measurement of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain*, 1978;101, 661–671.
122. Bodis-Wollner I, Yahr MD, Mylin L & Thornton J. Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked-potentials in humans. *Annals of Neurology*, 1982;11, 478–483.
123. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2009;116:1493–1501.
124. Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P et al. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)OPET. *Brain* 1999;122(Pt 9):1651–65
125. Bonifati V, Fabrizio E, Pietrangeli A, Vanacore N, Zuchegna P, Jandolo B, Meco G. Caratteristiche cliniche dei casi di tremore isolato in familiari di pazienti con morbo di Parkinson. *Atti XXII Riunione LIMPE* 1995, pp 253–261.
126. Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995;22:272–279.
127. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987; 37: 1539–1542.
128. Booij J, Andringa G, Rijks LJM et al. [123I]FP-CIT binds to the dopamine transporter as assessed by biodistribution studies in rats and SPECT studies in MPTP-lesioned monkeys. *Synapse* 1997;27:183–190.

129. Booij J, Habraken JBA, Bergmans P et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998;39:1879–1884.
130. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:424–38.
131. Booij J, Sokole EB, Stabin MG, Janssen AGM, de Bruin K, van Royen EA. Human biodistribution and dosimetry of [123I]FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters. *Eur J Nucl Med* 1998;25:24–30.
132. Booij J, Tissingh G, Boer GJ et al. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labeling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:133–140.
133. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A et al. Practical benefit of [123I]FP-CIT SPECT in the demonstration of the dopaminergic deficit in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 1997;24:68–71.
134. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000; 343:450–456.
135. Borod J, Goodglass H, Kaplan E. Normative AD on the Boston diagnostic aphasia examination, parietal lobe battery and the Boston naming test. *J Clin Neuropsychol* 1980;2: 209-216.
136. Boston R, "Spectra of auditory brainstem responses and spontaneous EEG," *IEEE Transact. Biomed. Eng.*, 1981;vol. 28, pp. 334-41.
137. Botez M, Gravel J, Attig E and Vezina J. Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxication: possible role of cerebellum in cognitive thought. *Neurology* 1985;35: 1152–1157.

138. Botez-Marquard T, Leveille J and Botez M. Neuropsychological functioning in unilateral cerebellar damage. *Can J Neurol Sci* 1994;21: 353–357.
139. Bourke J, Castleden C, Stephen R, Dennis M. Short report: a comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995;10: 703–705.
140. Bradley D, Whelan R, Kimmich O et al. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: an analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol* 2012;259:77-82.
141. Bradley D, Whelan R, Walsh R et al. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain* 2009;132:2327-2335.
142. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A and Lücking CH, "Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy," *Neurology*, 1999;vol. 53, no. 5,pp. 1020–1025.
143. Breit S, Reimold M, Reischl G, Klockgether T, Wullner U. [(11)C]d-Threomethylphenidate PET in patients with Parkinson's disease and essential tremor. *J Neural Transm* 2006;113:187e93.
144. Brooks D. Parkinson's disease – a single clinical entity? *Q J Med* 1995;88:81–91.
145. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011;95:614e28.
146. Brooks DJ, Piccini P. Imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behaviour. *Biol Psychiatry* 2006;59:908–918.
147. Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Pollak P, Croisile B, Hibert O, Bonnefoi F, Galy G, Froment JC, Comar D. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 1999;166, 141–151.

148. Brown GG, Rahill AA, Gorell JM et al. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:180–188.
149. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE et al. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205:929–32
150. Brück A, Aalto S, Nurmi E, Vahlberg T, Bergman J, Rinne J Striatal subregional 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: a two-year follow-up study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2006;21:958–963
151. Bruck A, Portin R, Lindell A, Laihinen A, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci. Lett.* 2001;311, 81–84.
152. Brucke T, Asenbaum S, Pirker W et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I]b-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Transm Suppl* 1997;50:9–24.
153. Bucher S, Seelos K, Dodel R, Reiser M and Oertel W H. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41: 32–40.
154. Buckner RL, Andrews-Hanna JR & Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124, 1–38.
155. Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat RevNeurosci* 2005;6(10):755-765.
156. Burke W. The neural basis of Charles Bonnet hallucinations: a hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:535e41.
157. Burn D, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, Thomas A, Newby J, Reid J, O'Brien JT, McKeith IG: Extrapyramidal

- features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-889.
158. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord*. 2012;27:379–86. doi:10.1002/mds.24041.
159. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:585–9. doi:10.1136/jnnp.2005.081711.
160. Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, Thomas A, Newby J, Reid J, O'Brien JT, McKeith IG. Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord*. 2003;18(8):884-9.
161. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445–454.
162. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC. Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 1992;42(8):1631e2.
163. Buttner T, Kuhn W, Klotz P, Steinberg R, Voss L, Bulgaru P et al. Disturbance of colour perception in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 1993;6, 11–15.
164. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho Jr RM, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:359–363.
165. Cao H, Xu X, Zhao Y, Long D, Zhang M. Altered brain activation and connectivity in early Parkinson disease tactile perception. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Nov-Dec;32(10):1969-74.
166. Carbon M, Marie RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003;16:475–80.

167. Caretti V, Stoffers D, Winogrodzka A et al. Loss of thalamic serotonin transporters in early drug-naive patients is associated with tremor: an [¹²³I]b-CIT SPECT study. *J Neural Transm* 2008; 115: 721–729.
168. Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K., Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease, *Neurology* 84,2015,2116e2123.
169. Caspell-Garcia C, Simuni T, Tosun-Turgut D et al. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease. *Plos One* 2017;12:e0175674.
170. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564–83.
171. Cenci MA, Ohlin KE, Odin P. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011;10:670-84
172. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F et al. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30: 1240–1243.
173. Cerasa A, Passamonti L, Novellino F, Salsone M, Gioia MC, Morelli M, Paglionico S, Giofrè L, Arabia G, Quattrone A. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport*. 2010 Jan 27;21(2):148-51.
174. Ceravolo R, Antonini A, Volterrani D et al. Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: a clinical and SPECT study. *Mov Disord* 2008; 23: 2049–2054.
175. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord* 2013;28:1391–1397.
176. Ceravolo R, Rossi C, Cilia R, Tognoni G, Antonini A, Volterrani D et al. Evidence of delayed nigrostriatal dysfunction in corticobasal

- syndrome: a SPECT follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:557e9.
177. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997;80:100–104.
 178. Chandran V et al. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2012;125(5):332–337
 179. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thennarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Nonmotor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand*; 2011 Jul 20.
 180. Chandran V, Pal PK. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):407–413.
 181. Chapman CA, Yeomans JS, Blaha CD, Blackburn JR. Increased striatal dopamine efflux follows scopolamine administered systemically or to the tegmental pedunculopontine nucleus. *Neuroscience* 1997;76:177–186.
 182. Chatterjee A, Jurewicz E, Applegate L and Louis E. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 958–961.
 183. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–245.
 184. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901–1911
 185. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8(5):464–474.

186. Cheesman AL, Barker RA, Lewis SJ, Robbins TW, Owen AM, Brooks DJ. Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1204–1210.
187. Chen JJ and Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy*, 2013;33(9): p. 972-83.
188. Cheng EM et al. Quality improvement in neurology: AAN Parkinson disease quality measures: report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010;75(22): 2021-7.
189. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol* 2010;67:715e25.
190. Cheron G, Piette T, Thiriaux A, Jacquy J, Godaux E. Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on the frontal N30 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Nov;92(6):491-501.
191. Chia LG, Cheng LJ, Chuo LJ, Cheng FC, Cu JS. Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1995 Nov;133(1-2):73-8.
192. Chokroverty S, Duvoisin RC, Sachdeo R, Sage J, Lepore F, Nicklas W. Neurophysiologic study of olivopontocerebellar atrophy with or without glutamate dehydrogenase deficiency. *Neurology* 1985;35:652–9.
193. Chou K, Lenhart A, Koeppe R, Bohnen N Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1076–1080

194. Christopher L, Marras C, Duff-Canning S et al. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Brain* 2014;137:565–75.
195. Chunling W, Zheng X Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci.* 2016;37(4):495-502.
196. Cilia R, Marotta G, Belletti A, Siri C, Pezzoli G. Reversible dopamine transporter reduction in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 2014;29:575e7.
197. Cilia R, Marotta G, Benti R, Pezzoli G, Antonini A. Brain SPECT imaging in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005;112:1635e45.
198. Cilia R, Reale C, Castagna A, Nasca A, Muzi-Falconi M, Barzaghi C et al. Novel DYT11 gene mutation in patients without dopaminergic deficit (SWEDD) screened for dystonia. *Neurology* 2014;83:1155e62.
199. Cilia R, Rossi C, Frosini D, Volterrani D, Siri C, Pagni C et al. Dopamine transporter SPECT imaging in corticobasal syndrome. *PLoS One* 2011;6:e18301.
200. Cilia R, van Eimeren T, Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding, *Brain Struct. Funct.* 216, 2011,289e299.
201. Ciuffini R, Marrelli A, Necozone S, Marini C, Cavicchio A, Amicosante G and Aloisi P. Visual Evoked Potentials in Alzheimer's Disease: Electrophysiological Study of the Visual Pathways and Neuropsychological Correlates *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2014, 4:5.
202. Coburn K, Arruda J, Estes K, Amoss R. Diagnostic utility of visual evoked potential changes in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(2): 175–179.
203. Coburn KL, Ashford JW, Moreno MA. Visual evoked potentials in dementia: selective delay of flash P2 in probable alzheimer's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1991;3 (4),431– 435.

204. Coburn KL, Ashford, JW, Moreno MA. Delayed late component of visual global field power in probable Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1993b;6, 72–77.
205. Coburn KL, Parks RW, Pritchard WS. Electrophysiological indexes of cortical deterioration and cognitive impairment in dementia. In: Parks, R.W., Zec, R.F, Wilson, R.S. (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Oxford University Press, New York, 1993a;pp. 511 –533.
206. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:435-42
207. Cogan DG. Visual hallucinations as release phenomena. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1973;188:139–150.
208. Cole DM, Beckmann CF, Searle GE, Plisson C, Tziortzi AC, Nichols TE, Gunn RN, Matthews PM, Rabiner EA, Beaver JD, Orbitofrontal connectivity with resting-state networks is associated with midbrain dopamine D3 receptor availability, *Cereb. Cortex* 22,2012,2784e2793.
209. Colebatch J, Findley L, Frackowiak R, Marsden C and Brooks D. Preliminary report:activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990;336: 1028–1030.
210. Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: a novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 2005;28:737e57. Discussion 757e94.
211. Collins K, Rohl B, Morgan S, Huey ED, Louis ED, Cosentino S Mild Cognitive Impairment Subtypes in a Cohort of Elderly Essential Tremor Cases. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017 May;23(5):390-399.
212. Conde-Sala JL, Turro-Garriga O, Pinan-Hernandez S et al. Effects of anosognosia and neuropsychiatric symptoms on the quality of life of patients with Alzheimer's disease: a 24-month follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:109-119.

213. Contador I, Bermejo-Pareja F, Puertas-Martín V et al. Childhood and adulthood rural residence increases the risk of dementia: NEDICES study. *Curr Alzheimer Res* 2015;12:350–7.
214. Conte A, Ferrazzano G, Manzo N, Leodori G, Fabbrini G, Fasano A, Tinazzi M, Berardelli A. Somatosensory temporal discrimination in essential tremor and isolated head and voice tremors. *Mov Disord*. 2015 May;30(6):822-7.
215. Conte A, Rocchi L, Ferrazzano G et al. Primary somatosensory cortical plasticity and tactile temporal discrimination in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol* 2014;125:537-543.
216. Conte A, Rocchi L, Nardella A et al. Theta-burst stimulation induced plasticity over primary somatosensory cortex changes somatosensory temporal discrimination in healthy humans. *PLoS One* 2012;7:e32979.
217. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1–23.
218. Coria F, Gimenez-Garcia M, Samaranch L, Mora FJ, Sampol-Bas C, Pastor P. Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):49–53.
219. Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tovée M: Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:371-377.
220. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58–65.
221. Cosentino S, Brickman AM, Griffith E et al. The right insula contributes to memory awareness in cognitively diverse older adults. *Neuropsychologia* 2015;75:163-169.
222. Cosentino S, Metcalfe J, Cary MS, De Leon J, Karlawish J. Memory Awareness Influences Everyday Decision Making Capacity about

- Medication Management in Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011;2011:483897.
223. Costa A, la Fougère C, Pogarell O, Möller H-J, Riedel M, Ettinger U
Impulsivity is related to striatal dopamine transporter availability in healthy males. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2013;211:251–256
224. Craufurd D, Thompson J, Snowden J: Behavioral changes in Huntington's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 219–226.
225. Crawford TJ, Goodrich S, Henderson L & Kennard C. Predictive responses in Parkinson's disease: Manual keypresses and saccadic eye movements to regular stimulus events. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1989;52, 1033–1042.
226. Cropley VL, Fujita M, Bara-Jimenez W et al. Pre and post synaptic dopamine imaging and its relation with frontostriatal cognitive function in Parkinson's disease: PET studies with [11C]NNC 112 and [18F]FDOPA. *Psychiatry Res* 2008;163:171–82.
227. Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS et al. "Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver dam, Wisconsin. The epidemiology of hearing loss study," *The American Journal of Epidemiology*, 1998;vol. 148, no. 9, pp. 879–886.
228. Cubo E, López Peña MJ, Diez-Feijo Varela E, Pérez Gil O, Garcia Gutierrez P, Araus González E, Prieto Tedejo R, Mariscal Pérez N, Armesto D. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Feb;121(2):139-45.
229. Cummings JL, Fine MJ, Grachev ID, Jarecke CR, Johnson MK, Kuo PH et al. Effective and efficient diagnosis of parkinsonism: the role of dopamine transporter SPECT imaging with ioflupane I-123 injection (DaTscan). *Am J Manag Care* 2014;20:S97e109.

230. Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A, Kemp P. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain* 2011;134:3146e66.
231. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711–718.
232. Dagher A, Owen AM, Boecker H et al. Mapping the network for planning: a correlation PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 1999;122:1973–1987.
233. Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124, 1020–1032.
234. Daniels C, Peller M, Wolff S et al. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology* 2006;67:1452–56.
235. Daniels R, Harding GFA, Anderson SJ. Effect of dopamine and acetylcholine on the visual evoked potential. *Int. J. Psychophysiol.* 1994;16, 251– 261.
236. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu OL et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)Ilabelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:443e50.
237. Darcy TM, Ary JP, Fender DH. Spatiotemporal visually evoked scalp potentials in response to partial-field patterned stimulation. *Electroencephalogr. Clinical Neurophysiol.* 1980;50,348–355.
238. Daum I & Ackermann H. Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes—fact or fiction? *International Review of Neurobiology*, 1997;41, 455–471.
239. David P. Piñero, Begoña Monllor, Vicenta Moncho, Vicent J. Camps and Dolores de Fez, Visual function alterations in essential tremor: A

- case report. *Journal of Innovative Optical Health Sciences* 2015;Vol. 8, No. 5
240. de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL et al. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2011;69:803e10.
241. De Maindreville AD, Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord* 2005;20:212e7.
242. de Mari M, Margari L, Lamberti P, Iliceto G, Ferrari E. Changes in the amplitude of the N30 frontal component of SEPs during apomorphine test in parkinsonian patients. *J Neural Transm Suppl.* 1995;45:171-6.
243. de Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Pes GM, Manca A, Tolu E et al. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol Sci* 2015;36:995–1001.
244. Debruin VM, Lees AJ & Daniel SE. Diffuse Lewy body disease presenting with supranuclear gaze palsy, parkinsonism and dementia: A case report. *Movement Disorders*, 1992;7, 355–358.
245. Dehghani A, Abtahi MA, Abtahi SH, Peyman A, Etemadifar M, Ghanbari H, Mohammadi Z, Massive Bilateral Choroidal Detachment Induced by Administration of Topiramate. *Case Rep Ophthalmol.* 2011 May-Aug; 2(2): 251–255.
246. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. *Delis Kaplan Executive Function System (DKEFS) Examiner's Manual.* Pearson; San Antonio, TX: 2001.
247. Deng Q, Deng J, Zhao Y, Yan X & Chen P. Analysis of brain-stem auditory evoked potential and visual evoked potential in patients with Parkinson disease. *Neural Regeneration Research*, 2006;05,449–452.
248. Desmedt JE, Cheron G. Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the

- prerolandic P22 and N30 components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1981;52, 553–570.
249. Desmond J and Fiez J. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn Sci* 1998;2: 355–362.
250. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23.
251. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D et al. Tremor in the elderly: essential and aging-related tremor. *Movement Disord* 2015;30:1327–34.
252. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* Feb 2011;10(2):148-61.
253. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J and Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000;123: 1568–1580.
254. Dhawan V, Healy DG, Pal S & Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing* 2006;35, 220–228.
255. Di Giuda D, Camardese G, Bentivoglio AR et al. Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1937–48.
256. Dick MB, Hsieh S, Bricker J, Dick-Muehlke C. Facilitating acquisition and transfer of a continuous motor task in healthy older adults and patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2003;17, 202–212.
257. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S & Goetz CG). Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 2002;59,1249–1252.
258. Djaldetti R, Nageris BI, Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Yaniv E. [(123) I]-FP-CIT SPECT and olfaction test in patients with combined postural and rest tremor. *J Neural Transm* 2008;115(3):469e72.

259. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:796–802.
260. Djamgoz MBA, Hankins MW, Hirano J & Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Research*, 1997;37,3509–3529.
261. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction. *Neurology* 2003; 60: 601–605.
262. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23:405e10.
263. Dogu O, Louis ED, Sevim S, Kaleagasi H, Aral M. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey—a population-based door-to-door study. *J Neurol* 2005;252:570–4.
264. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003;61:1804–6.
265. Donadio V, Incensi A, Leta V et al. Skin nerve a-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:1362–1369.
266. Doppler K, Ebert S, Uçeyler N et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol* 2014;128:99–109.
267. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 2010;75, 27-34.
268. Dowling JE, Ehinger B Hedden WL. Interplexiform cell: New type of retinal neuron. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 1976;15, 916–926.

269. Downes JJ, Priestley NM, Doran M, Ferran J, Ghadiali E, Cooper P: Intellectual, mnemonic, and frontal functions in dementia with Lewy bodies: a comparison with early and advanced Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1998;11:173-183.
270. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002;58:1706 author reply 1706.
271. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M: Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22:2314-2324.
272. Dusek P, Jech R, Sieger T, Vymazal J, Ruzicka E, Wackermann J et al. Abnormal activity in the precuneus during time perception in Parkinson's disease: an fMRI study. *PLoS ONE* 2012;7:e29635.
273. Eberling JL, Richardson BC, Reed BR, Wolfe N & Jagust WJ. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiology of Aging*, 1994;15,329–335.
274. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord*. 2011;26:416–23.
275. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L et al. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:679–87.
276. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L et al. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 2012;11:679–87.

277. Elan D. Louis, MD, MSc, Marina Gerbin, MPH and Amanda S. Viner, BA Color Vision: A Study of Essential Tremor Cases vs. Normal Controls. *Eur J Neurol*. 2012 August; 19(8): 1136–1139.
278. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;2:1689-1707.
279. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord Suppl* 2003;6:S63–S71
280. Eraslan M, Cerman E, YildizBalci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, Suer D, Tuncer Elmaci N. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol* 2016;94:68–75. doi:10.1111/aos.12809
281. Erickson-Davis C, Faust P, Vonsattel J, Gupta S, Honig L and Louis E. 'Hairy baskets' associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:262–271.
282. Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:454e62.
283. Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL et al. Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:200–9.
284. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1112-18

285. Fabbrini G, Berardelli I, Falla M, Moretti G, Pasquini M, Altieri M, Defazio G, Biondi M, Berardelli A. Psychiatric disorders in patients with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Sep;18(8):971-3.
286. Fahn S, Elton RI, and members of the UP, DRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors *Recent Development in Parkinson's Disease*. Vol.2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987;153–163.
287. Fahn S, Libsch LR, Cutler RW. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J Neurol Sci* 1971; 14: 427–455.
288. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498e508.
289. Fahn S, Tolosa E, Concepcion M. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1993:271 – 280.
290. Farkas Z, Szirmai I and Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov Disord* 2006;21: 1196–1199.
291. Fasano A, Lang AE, Espay AJ. What is "essential" about essential tremor? A diagnostic placeholder. *Mov Disord* 2018;33:58–61.
292. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283–301.
293. Fekete R, Jankovic J (2011) Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:391–398
294. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2008;23:42–6.

295. Felicio AC, Moriyama TS, Godeiro-Junior C et al. Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;211:27–31.
296. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733e45.
297. Fera F, Nicoletti G, Cerasa A, Romeo N, Gallo O, Gioia M, Arabia G, Pugliese P, Zappia M, Quattrone A Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2007;74:75–83
298. Ferrie LJ, Gartside SE, Martin KM, Young AH, McQuade R. Effect of chronic lithium treatment on D2/3 autoreceptor regulation of dopaminergic function in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:218e25.
299. Fields JA, Tröster AI, Woods SP et al. Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Mar 2003;74(3):305e11.
300. Fiez J and Raichle M. Linguistic processing. *Int Rev Neurobiol* 1997;41: 233–254.
301. Fiez J, Petersen S, Cheney M and Raichle M. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain* 1992;115: 155–178.
302. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P et al. 123IFP-CIT in progressive supranuclear palsy and in Parkinson's disease: a SPECT semiquantitative study. *Nucl Med Commun* 2006;27:381e6.
303. Findley LJ. Expanding clinical dimensions of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:948–9.

304. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM et al. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: a new endophenotype of dystonia? *Brain* 2007;130:134-142.
305. Fishman PS. Paradoxical aspects of Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2008;23:168–73. doi:10.1002/mds.21736.
306. Floresco SB, Grace AA. Gating of hippocampal-evoked activity in prefrontal cortical neurons by inputs from the mediodorsal thalamus and ventral tegmental area. *J Neurosci* 2003;23:3930–43
307. Flowers K. Some frequency response characteristics of parkinsonism on pursuit tracking. *Brain* 1978;101:19–34.
308. Folmer RL, McMillan GP, Austin DF and Henry JA, "Audiometric thresholds and prevalence of tinnitus among male veterans in the united states: data from the national health and nutrition examination survey, 1999–2006," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2011;vol. 48, no. 5, pp.503–515.
309. Folmer RL, Vachhani JJ, Theodoroff SM, Ellinger R, Riggins A. Auditory Processing Abilities of Parkinson's Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2618587.
310. Folstein M, Folstein S, McHugh P: Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
311. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;127:550–560.
312. Fong TG, Inouye SK, Dai W, Press DZ, Alsop DC. Association cortex hypoperfusion in mild dementia with Lewy bodies: a potential indicator of cholinergic dysfunction? *Brain Imaging Behav* 2011;5:25-35.
313. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9673–8.

314. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-S41
315. Fradis M, Samet A, Ben-David J, Podoshin L, Sharf B, Wajsbort J & Pratt H. Brainstem auditory evoked potentials to different stimulus rates in parkinsonian patients. *European Neurology*, 1988;28,181–186.
316. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimer Dis* 2007;12:11–22.
317. Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM, Lam DMK & Hollyfield JG. Dopaminergic neurones in the human retina. *Journal of Comparative Neurology*, 1982;210,65–79.
318. French IT, Muthusamy KA. A Review of the Pedunculopontine Nucleus in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018 Apr 26;10:99.
319. Friedman A, Friedman Y, Dremencov E et al. VTA dopamine neuron bursting is altered in an animal model of depression and corrected by desipramine. *J Mol Neurosci* 2008;34:201–9.
320. Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:144–8.
321. Frisina PG, Tse W, Halbig TD, Libow LS. The pattern of cognitive/functional decline in elderly essential tremor patients: an exploratory/comparative study with Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *J Am Med Dir Assoc* 2009;10:238–242.
322. Fyttagoridis A, Blomstedt P. Complications and side effects of deep brain stimulation in the posterior subthalamic area. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88(2):88e93.
323. Gabbay V, Hess DA, Liu S et al. Lateralized caudate metabolic abnormalities in adolescent major depressive disorder: a proton MR spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2007;164:1881–9.

324. Galazky I, Schutze H, Noesselt T et al. Attention to somatosensory events is directly linked to the preparation for action. *J Neurol Sci* 2009;279:93–98
325. Galea MP & Darian-Smith I. Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cerebral cortex* 1994;4, 166–194.
326. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, Seral M, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Feb 4;55(2):696-705. doi: 10.1167/iovs.13-13062.
327. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001;248:399–402.
328. Gates GA, Cobb JL, Linn RT, Rees T, Wolf PA and D’Agostino RB. “Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people,” *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 1996;vol. 122, no. 2, pp. 161–167.
329. Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA, Smith GE, Negash S, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Pankratz VS, Rocca WA. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, 2006, 63, 435-40.
330. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
331. Geraghty J, Jankovic J, Zetuský W. Association between essential tremor and Parkinson’s disease. *Ann Neurol* 1985;17:329–333
332. Gerbin M, Viner AS, Louis ED. Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson’s disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18:279–284.

333. Ghilardi MF, Bodis-Wollner I, Onofrij MC, Marx MS, Glover AA. Spatial frequency-dependent abnormalities of the pattern electroretinogram and visual evoked potentials in a parkinsonian monkey model. *Brain*. 1988 Feb;111 (Pt 1):131-49.
334. Gibb W, Lees A: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
335. Gibb WR, Lees AJ A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38:1402-1406
336. Gilroy J, Lynn GE. Computerized tomography and auditory-evoked potentials. Use in the diagnosis of olivopontocerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1978;35:143-7.
337. Givre SJ, Schroeder CE, Arezzo JC. Contribution of extrastriate area V4 to the surface-recorded flash VEP in the awake macaque. *Vis. Res.* 1994;34 (4), 415- 438.
338. Gnanalingham K, Byrne E, Thornton A, Sambrook M, Bannister P: Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:243-252.
339. Goebel G, Seppi K, Donnemiller E, Warwitz B, Wenning GK, Virgolini I et al. A novel computer-assisted image analysis of [123I]beta-CIT SPECT images improves the diagnostic accuracy of parkinsonian disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:702e10.
340. Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19:1020-8
341. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ,

- LaPelle N, Movement Disorder Society URTF. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008;23(15):2129–2170.
342. Gołab M, Fabian A, Honczarenko K. Significance of visual evoked potentials (VEP) in the diagnosis of Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2003;37 Suppl 5:145-54.
343. Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: review and hypotheses. *Behav Brain Sci* 1985;8:567–88
344. Goldman JG, Ghode RA, Ouyang B et al. Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep quality, and cognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19:806–811.
345. Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* 1999;53, 956–962.
346. Goldstein DS, "Imaging of the autonomic nervous system: focus on cardiac sympathetic innervation," *Seminars in Neurology*, 2003;vol. 23, no. 4, pp. 423–433.
347. Gomperts SN, Locascio JJ, Rents D et al. Amyloid is linked to cognitive decline in patients with Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2013;80:85–91.
348. Gottwald B, Wilde B, Mihajlovic Z, Mehdorn HM. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1524-1531.
349. Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A and Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1992;42: 1493–1496.
350. Grahm JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol.* 2008 Nov;86(3):141-55.
351. Granholm E, Morris S, Galasko D, Shults C, Rogers E & Vukov B. Tropicamide effects on pupil size and papillary light reflexes in

- Alzheimer's and Parkinson's disease. *International Journal of Psychophysiology*, 2003;47, 95–115.
352. Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing* 1995;24:499–504.
353. Grayson AS, Weiler EM, Sandman DE. Visual evoked potentials in early Alzheimer's dementia: an exploratory study. *J. Gen. Psych.* 1995;122 (1), 113–129.
354. Green J. *Neuropsychological evaluation of the older adult. A clinician's guidebook.* San Diego: Academic Press; 2000.
355. Grimm S, Beck J, Schuepbach D et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:369–76.
356. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38: 900–903.
357. Groenewegen HJ, Trimble M. The ventral striatum as an interface between the limbic and motor systems. *CNS Spectr* 2007;12:887–92.
358. Grossberg S. How hallucinations may arise from brain mechanisms of learning, attention, and volition. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:583e92.
359. Guehl D, Burbaud P, Lorenzi C et al. "Auditory temporal processing in Parkinson's disease," *Neuropsychologia*, 2008;vol. 46, no. 9, pp. 2326–2335.
360. Gunther I, Hall H, Halldin C, Swahn CG, Farde L, Sedvall G. [125I]beta-CIT-EF and [125I] beta-CIT-FP are superior to [125I] beta-CIT for dopamine transporter visualization: autoradiographic evaluation in the human brain. *Nucl Med Biol* 1997;24:629–634.
361. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 685–94.

362. Hallett M and Grafman J. Executive function and motor skill learning. *Int Rev Neurobiol* 1997;41: 297–323.
363. Hallett M. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20 Suppl 1:S118–22.
364. Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Hansen LA, Masliah E, ... Thal LJ. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2004;10(5), 689–697.
365. Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Raman R, Emond J, Hansen LA, Masliah E, Thal LJ. Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology* 2008;22:729-737.
366. Han Q, Hou Y, Shang H. A Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Essential Tremor. *Front Neurol.* 2018 Jun 26;9:495.
367. Handforth A, Bordelon Y, Frucht S and Quesada A. A pilot efficacy and tolerability trial of memantine for essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2010;33: 223–226.
368. Happe S et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2007;254, 1037–1043.
369. Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, Hama T, Hori N, Nakamura T, Kato S, Watanabe H, Sobue G. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Jan;19(1):43-6.
370. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125:391–403.

371. Harding GFA, Daniels R, Panchal S, Drasdo N, Anderson SJ. Visual evoked potentials to flash and pattern reversal stimulation after administration of systemic or topical scopolamine. *Doc. Ophthalmol.* 1994;86 (3), 311 – 322.
372. Harding GFA, Wright CE, Orwin A. Primary presenile dementia: the use of the visual evoked potential as a diagnostic indicator. *Br. J. Psychiatr.* 1985;147, 532– 539.
373. Hardman CD, Halliday GM, McRitchie DA, Cartwright HR, Morris JG. Progressive supranuclear palsy affects both the substantia nigra pars compacta and reticulata. *Exp Neurol.* 1997;144:183-192.
374. Haroutunian V, Serby M, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Lantz M, Mohs RC, Davis KL. Contributions of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer's disease neuropathological conditions. *Archives of Neurology* 2000;57:1145–1150.
375. Harrington DL, Haaland KY, Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology* 1998;12(1):3-12.
376. Hart H. The cerebellum, cognition, and behaviour. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2011, 53, 12, 1069.
377. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:83-88.
378. Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, Park YC, Kurita T. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D(1) and D(2) receptors in rats. *J Pharmacol Sci* 2003;92:143–148.
379. Haslinger B, Boecker H, Buchel C et al. Differential modulation of subcortical target and cortex during deep brain stimulation. *Neuroimage* Feb 2003;18(2):517e24.

380. Haupt WF, Dietz E, Mielke R, Kessler J. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: investigations in a PETdefined collective. *Int. J. Neurosci.* 1994;79 (1–2), 59–66.
381. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019 Aug 14. doi: 10.1002/mds.27802.
382. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R. et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003;126:1319–1332.
383. Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol.* 2011;69:269–81.
384. Hely MA, Reid WG, Halliday GM, McRitchie DA, Leicester J, Joffe R et al. Diffuse Lewy body disease: Clinical features in nine cases without coexistent Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1996;60, 531–538.
385. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 2004; 18: 284–95.
386. Hesse S, Meyer PM, Strecker K et al. Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:428–35.
387. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30(7):760–765.
388. Hocherman S, Aharon-Peretz J. Two dimensional tracing and tracking in patients with parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:111–6.
389. Hocherman S, Giladi N. Visuo-motor control abnormalities in patients with unilateral Parkinsonism. *Neurology* 1998;50:1648–54.

390. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115 (Pt 6): 1783–806.
391. Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995; 33: 441-459.
392. Hoehn M, Yahr M: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
393. Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Ann Neurol* 1994;6:176–82.
394. Hsiao SS, Johnson KO, Twombly IA. Roughness coding in the somatosensory system. *Acta Psychol (Amst)* 1993;84:53–67
395. Huang W-S, Chiang Y-H, Lin J-C, Chou Y-H, Cheng C-Y, Liu R-S. Crossover study of (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT and (18)F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients. *J Nucl Med* 2003;44:999e1005.
396. Huang W-S, Lee M-S, Lin J-C, Chen C-Y, Yang Y-W, Lin S-Z et al. Usefulness of brain 99mTc-TRODAT-1 SPET for the evaluation of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:155e61.
397. Huey ED, Cosentino S, Chapman S, Azar M, Rohl B, Collins K, Morgan S, Liu X, Louis ED. Self-report depressive symptoms are dissociated from tremor severity in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 May;50:87-93.
398. Hufschmidt A, Lucking CH. Abnormalities of tracking behavior in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10(3):267–76.
399. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurology*. 2001;57(10 Suppl 3):S34-8.
400. Huttunen J, Teräväinen H. Pre- and postcentral cortical somatosensory evoked potentials in hemiparkinsonism. *Mov Disord*. 1993 Oct;8(4):430-6.

401. Ichise M, Kim YJ, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tanaka F, Lang AE. SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic alterations in L-dopa untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52: 1206–1214
402. Im JH, Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Differential patterns of dopamine transporter loss in the basal ganglia of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: analysis with [(123)I]IPT single photon emission computed tomography. *J Neurol Sci.* 2006;244:103-109.
403. Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakashima K. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand* 2008;117:255e9.
404. Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993;90:11965–9.
405. Irimajiri R, Michalewski HJ, Golob EJ, Starr A. Cholinesterase inhibitors affect brain potentials in amnesic mild cognitive impairment. *Brain Res.* 2007 May 11;1145:108-16. Epub 2007 Feb 2.
406. Isaias IU, Benti R, Cilia R, Canesi M, Marotta G, Gerundini P, Pezzoli G, Antonini A. [123I]FP-CIT striatal binding in early Parkinson's disease patients with tremor vs. akinetic-rigid onset. *Neuroreport.* 2007 Sep 17;18(14):1499-502.
407. Isaias IU, Marotta G, Hirano S, Canesi M, Benti R, Righini A et al. Imaging essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:679e86.
408. Iseri P, Karson A, Gullu K, Akman O, Kokturk S, Yardymoglu M et al. The effect of memantine in harmaline-induced tremor and neurodegeneration. *Neuropharmacology* 2011;61: 715–723.
409. Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K et al. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-b CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. *J Nucl Med* 1996;37:1760–1765.

410. Ito J. Somatosensory event-related potentials (ERPs) in patients with different types of dementia. *J Neurol Sci.* 1994 Feb;121(2):139-46.
411. Ivry RB, Schlerf JE. Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends Cogn Sci* 2008;12(7):273-280.
412. Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord* 1997;12:629–633.
413. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1691–6.
414. Jain S and Goldstein DS, "Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis," *Neurobiology of Disease*, 2012;vol. 46, no. 3, pp. 572–580.
415. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol.* 2006 Aug;63(8):1100-4.
416. Janicki SC, Cosentino S & Louis ED. The cognitive side of essential tremor: What are the therapeutic implications? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*,2013,6(6), 353–368.
417. Jankovic J, Beach J, Schwartz K, Contant C. Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor, and control subjects. *Neurology* 1995;45:645–648.
418. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I et al.: Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990;40:1529-1534.
419. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368-76
420. Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and

- dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord.* 2006;21(3):337-42.
421. Jefferson AL, Cosentino SA, Ball SK, Bogdanoff B, Leopold N, Kaplan E et al. Errors produced on the mini-mental state examination and neuropsychological test performance in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:311–20.
422. Jeffreys DA, Axford JG. Source locations of patternspecific components of human visual evoked potentials. I:component of striate cortical origin. *Exp. Brain Res.* 1972;16, 1 – 21.
423. Jellinger KA. Neurobiology of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1451-1466.
424. Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. *Mov Disord.* 2014;29:1720-1741.
425. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8–30. doi: 10.1002/mds.23795
426. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8–30.
427. Jellinger KA. Post-mortem studies in Parkinson's disease – is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1–29.
428. Jenkins I, Bain P, Colebatch J, Thompson P, Findley L, Frackowiak R et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993;34: 82–90.
429. Jhunjhunwala K, Pal PK. The non-motor features of essential tremor: a primary disease feature or just a secondary phenomenon? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:255
430. Jiang H et al. RBD and Neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.* 2016;1–10.

431. Johns MW. A new measure for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14:540–555.
432. Jokinen P, Bruck A, Aalto S et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:88–93.
433. Joling M, Vriend C, van der Zande JJ, Lemstra AW, van den Heuvel OA, Booij J, Berendse HW. Lower 123I-FP-CIT binding to the striatal dopamine transporter, but not to the extrastriatal serotonin transporter, in Parkinson's disease compared with dementia with Lewy bodies. *Neuroimage Clin*. 2018 Apr 6;19:130-136.
434. Jones RD & Donaldson IM. Fractionation of visuo-perceptual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 1995;131, 43–50.
435. Jones RD, Donaldson IM & Timmings PL. Impairment of high-contrast visual activity in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1992;7, 232–238.
436. Jörg J, Gerhard H. Somatosensory, motor and special visual evoked potentials to single and double stimulation in "Parkinson's disease" an early diagnostic test? *J Neural Transm Suppl*. 1987;25:81-8.
437. Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:60–65
438. Kaasinen V, Gardberg M, Roytta M, Seppänen M, Paivarinta M. Normal dopamine transporter SPECT in neuropathologically confirmed corticobasal degeneration. *J Neurol* 2013;260:1410e1.
439. Kaasinen V, Kankare T, Joutsa J, Vahlberg T. Presynaptic striatal dopaminergic function in atypical parkinsonisms: A meta-analysis of imaging studies. *J Nucl Med*. 2019 Apr 12. pii: jnumed.119.227140.
440. Kaasinen V, Kinoshita M, Joutsa J, Seppänen M, Noponen T. Differences in striatal dopamine transporter density between tremor

- dominant and non-tremor Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Oct;41(10):1931-7.
441. Kaasinen V, Nurmi E, Bruck A et al. Increased frontal [(18)F]fluorodopa uptake in early Parkinson's disease: sex differences in the prefrontal cortex. *Brain* 2001;124:1125–30
442. Kaasinen V, Rinne JO. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:785–93.
443. Kaleagasi H, Fidanci H, Adiguzel U, Dogu O. Evaluation of retinal nerve fiber layer in essential tremor and Parkinson's disease with optical coherence tomography. *Mov Disord* 2015;30:4190
444. Kalluri S and Humes LE, "Hearing technology and cognition" *American Journal of Audiology*, 2012;vol. 21, no. 2, pp. 338–343.
445. Kao A, Racine C, Quitania L, Kramer J, Christine C, Miller B: Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:365-370.
446. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S: *The Boston Naming Test*. Boston: Veterans Administration Medical Center, 1978.
447. Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's disease striatum. *Synapse* 1991;9:43–49.
448. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010;9:1200–13.
449. Kelleher M, Tolea MI, Galvin JE. Anosognosia increases caregiver burden in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:799-808.
450. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 2003;23:8432–44

451. Kerry L, Coburn R, Toby Amoss, James E, Arruda Lillian, D Kizer Yashica, S Marshall. Effects of flash mode and intensity on P2 component latency and amplitude. *International Journal of Psychophysiology* Volume 55, Issue 3, March 2005, Pages 323-331
452. Kim HJ, Jeon BS, Jellinger KA. Diagnosis and differential diagnosis of MSA: boundary issues. *J Neurol*. 2015;262:1801-1813.
453. Kim J, Chey J, Kim SE et al. The effect of education on regional brain metabolism and its functional connectivity in an aged population utilizing positron emission tomography. *Neurosci Res* 2015;94:50–61.
454. Kim JS, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, Kim YI, Lee KS. Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *J Clin Neurol*. 2009 Jun;5(2):81-4.
455. Kim JS, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, Kim YI, Lee KS. Neurocase. Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor. 2010 Feb;16(1):50-8.
456. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002;17:303e12.
457. Kimmich O, Molloy A, Whelan R et al. Temporal discrimination, a cervical dystonia endophenotype: penetrance and functional correlates. *Mov Disord* 2014;29:804-811.
458. Kish S, el-Awar M, Schut L, Leach L, Oscar-Berman M and Freedman M. Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Ann Neurol* 198;24: 200–206.
459. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876–80.

460. Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986; 1: 187–192.
461. Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, George AE, Franssen E, Reisberg B. Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease. *J. Geront., B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 1997;52, 28–39.
462. Knezevic W, Stewart WE. Brainstem auditory evoked responses in hereditary spinocerebellar ataxias. *Clin Exp Neurol* 1985;21:149±55.
463. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, Krabbe K, Regeur L, Nygaard T et al. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1631e8.
464. Kodama Y, Ieda T, Hirayama M, Koike Y, Ito H, Sobue G. Auditory brainstem responses in patients with autonomic failure with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst.* 1999 Sep 24;77(2-3):184-9.
465. Koerts J, Leenders KL, Koning M, Portman AT, van Beilen M. Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of a depression scale (MADRS) in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2007;25:3132–3136.
466. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3719–35.
467. Korchounov A, Schipper HI, Preobrazhenskaya IS, Kessler KR, Yakhno NN Differences in age at onset and familial aggregation between clinical types of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1059–1064
468. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:2419e31.

469. Kosillo P, Smith A. The role of the human anterior insular cortex in time processing. *Brain Struct Func* 2010;214(5-6):623-628.
470. Kostic VS, Agosta F, Petrovic I et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:857-63.
471. Kraemmer J, Kovacs GG, Perju-Dumbrava L, Pirker S, Traub-Weidinger T, Pirker W. Correlation of striatal dopamine transporter imaging with post mortem substantia nigra cell counts. *Mov Disord* 2014;29:1767-1773.
472. Kramer JH, Levin BE, Brandt J et al. Differentiation of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients on the basis of verbal learning characteristics. *Neuropsychology*. 1989;3:111-120.
473. Krogias C, Walter U. Transcranial sonography findings in depression in association with psychiatric and neurologic diseases: a review. *J Neuroimaging* 2016;26:257-63.
474. Kromer R, Buhmann C, Hidding U, Keseru M, Keseru D, Hassenstein A et al. Evaluation of retinal vessel morphology in patients with Parkinson's disease using optical coherence tomography. *PLoS One*, 2016;11. e0161136.
- a. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Beutelspacher SC. Comparison of visual evoked potentials and retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2013 Dec 16;4:203.
475. Kronenbuerger M, Gerwig M, Brol B, Block F and Timmann D. Eyeblick conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain* 2007;130:1538-1551.
476. Kronenbuerger M, Konczak J, Ziegler W, Buderath P, Frank B, Coenen VA et al. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum* 2009;8:389-98.

477. Kübler D, Schroll H, Buchert R, Kühn AA. Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Sep;124(9):1073-1081.
478. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanj M, Gironell A, Pagonabarraga J, García-Sánchez C. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: a double-blind study. *Mov Disord* 2007;22:62–67.
479. Kuo S, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust P, Vonsattel J and Louis E. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82: 1038–1040.
480. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE: Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 1999; 52: 1403–1407.
481. Labiano-Fontcuberta A, Benito-Leon J. [Essential tremor and Parkinson's disease: are they associated?]. *Rev Neurol* 2012;55:479–489.
482. Lacerte A et al. Increased prevalence of non-motor symptoms in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:162
483. Lacritz L, Dewey R Jr., Giller C and Cullum C. Cognitive functioning in individuals with 'benign' essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:125–129.
484. Laforge RG, Spector WD and Sternberg J. "The relationship of vision and hearing impairment to one-year mortality and functional decline," *Journal of Aging and Health*, 1992;vol. 4, no. 1, pp. 126–148.
485. Lai SW, Liao KF, Lin CL, Lin CC, Sung F.C. "Hearing loss may be a non-motor feature of Parkinson's disease in older people in Taiwan," *European Journal of Neurology*, 2014;vol. 21, no. 5, pp. 752–757.
486. Lamotte G, Morello R, Lebasnier A, Agostini D, Bouvard G, De La Sayette V, Defer GL. Influence of education on cognitive performance and dopamine transporter binding in dementia with Lewy bodies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Jul;146:138-43.

487. Lang A, Kierans C, Blair R. Family history of tremor in Parkinson's disease compared with those of controls and patients with idiopathic dystonia. *Adv Neurol* 1986;45:313–316
488. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;107:394–404.
489. LaRoia H, Louis ED. Association between essential tremor and other neurodegenerative diseases: what is the epidemiological evidence? *Neuroepidemiology* 2011;37:1–10.
490. Larsen JP, Dupont E, Tandberg E. Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta Neurol Scand* 1994;89:242–251.
491. Lebedev AV, Westman E, Simmons A et al. Large-scale resting state network correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease and related dopaminergic deficits. *Front Syst Neurosci* 2014;8:45.
492. Leblhuber F, Steiner K Topiramate Treatment of Essential Tremor in a Patient with Cognitive Deficits. *Case Rep Neurol.* 2010 Jan 15;2(1):1-4.
493. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;47:493e503.
494. Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS & Kim TW. Retinal nerve fibre layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2014;29, 61–67.
495. Lee JY, Seo SH, Kim YK, Yoo HB, Kim YE, Song IC, Lee JS, Jeon BS, Extrastriatal dopaminergic changes in Parkinson's disease patients with impulse control disorders, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85,2014,23e30.

496. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 2014;137:12–32. doi: 10.1093/brain/awt162
497. Leegwater-Kim J, Louis E, Pullman S, Floyd A, Borden S, Moskowitz C et al. Intention tremor of the head in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2006;21: 2001–2005.
498. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106:257–270.
499. Lemack GE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56:250–254.
500. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:214–220.
501. Lenka A, Benito-León J, Louis ED. Is there a Premotor Phase of Essential Tremor? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017 Oct 5;7:498.
502. Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):539-44.
503. Lewald J, Schirm SN and Schwarz M., "Sound lateralization in Parkinson's disease," *Cognitive Brain Research*, 2004;vol. 21, no. 3, pp. 335–341.
504. Lewis PA, Miall RC. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia* 2003;41(12):1583-1592.
505. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 343–348

506. Lezak M: Neuropsychological Assessment. Oxford: Oxford University Press, 1995.
507. Li F, CGu D-X, Li Y-J. Correlation of brainstem auditory evoked potential and visual evoked potential with disturbance of intelligence in patients with Parkinson disease. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2004;8, 7002–7004.
508. Li ZW, Xie MJ, Tian DS, Li JJ, Zhang JP, Jiao L, Tang ZP, Tang RH. Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. J Clin Neurosci. 2011 Jan;18(1):52-6.
509. Lim ES et al. Relationship between essential tremor and cerebellar dysfunction according to age. J Clin Neurol 2005;1(1):76–80.
510. Lin CH et al. VBM reveals brain volume differences between parkinson's disease and essential tremor patients. Front Hum Neurosci 2013;7:247
511. Lin FR, "Hearing loss in older adults:Who's listening?" JAMA- Journal of the American Medical Association, 2012;vol. 307, no. 11,pp. 1147–1148.
512. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB and Ferrucci L, "Hearing loss and incident dementia," Archives of Neurology, 2011;vol. 68, no. 2, pp. 214–220.
513. Lin TP, Rigby H, Adler JS, Hentz JG, Balcer LJ, Galetta SL et al. Abnormal visual contrast acuity in Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, 2015;5,125–130.
514. Ling LC, Mohidin N, Kamal AAM, Mohammed Z & Mohd-Ali B. Pattern Visual Evoked Potential (VEP) is Unaffected in the Early Stage of Mild Cognitive Impairment Jurnal Sains Kesihatan Malaysia 15(1) 2017: 89-95
515. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin R et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear

- palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome):report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47: 1–9.
516. Liu C, Zhang Y, Tang W, Wang B, Wang B, He S. Evoked potential changes in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2017 Apr 7;7(5):e00703.
517. Liu CH, Ma X, Yuan Z, Song LP, Jing B, Lu HY et al. Decreased restingstate activity in the precuneus is associated with depressive episodes in recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e372–82.
518. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martínez-Corral M. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(11):1546-50.
519. Lökk J. Lack of information and access to advanced treatment for Parkinson's disease patients. *J Multidiscip Healthc* 2011;4:433-9
520. Lombardi W, Woolston D, Roberts J and Gross R. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001;57: 785–790.
521. Lombardi WJ, Tröster AI, Woods SP, Fields JA et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol.* 2002; 9: 143–151.
522. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST. Extrapiramidal signs in patients with probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997;54:969 –975.
523. Lorenz D, Poremba C, Papengut F, Schreiber S, Deuschl G. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *Eur J Neurol*; 2011 Jan 18.
524. Lorenzo Kiferle, Roberto Ceravolo, Martina Giuntini, Giuseppe Linsalata, Giulia Puccini, Duccio Volterrani, Ubaldo Bonuccelli Caudate dopaminergic denervation and visual hallucinations: Evidence from a

- 123I-FP-CIT SPECT study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2014, Volume 20, Issue 7, Pages 761–765
525. Louis E, Babij R, Ma K, Cortes E and Vonsattel J. Essential tremor followed by progressive supranuclear palsy: postmortem reports of 11 patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72: 8–17.
526. Louis E, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F and Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease, essential tremor and dementia: a population-based prospective study (NEDICES) *Neuroepidemiology* 2009;33: 286–292.
527. Louis E, Faust P, Vonsattel J, Honig L, Rajput A, Robinson C et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130: 3297–3307.
528. Louis E, Honig L, Vonsattel J, Maraganore D, Borden S and Moskowitz C. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005;62: 1004–1007.
529. Louis E, Shungu D, Chan S, Mao X, Jurewicz E and Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002;333: 17–20.
530. Louis E. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100–110.
531. Louis ED & Vonsattel JG. The emerging neuropathology of essential tremor. *Movement Disorders* 2007, 23(2), 174–182.
532. Louis ED, Asabere N, Agnew A et al. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:261–265.
533. Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, Pullman SL et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:914–20.
534. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S & Bermejo-Pareja F & Neurological Disorders in Central Spain Study, G. Cognitive and motor

- functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010;81, 997–1001.
535. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S & Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study, G. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010;17, 1291–1297.
536. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007;14(10):1138-46.
537. Louis ED, Benito-León J, Faust PL. Essential tremor seems to be a risk factor for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;26:82–83.
538. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(9):997e1001.
539. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002;59(10):1631e3.
540. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain J Neurol* 2007;130(Pt 12):3297–3307.
541. Louis ED, Galecki M, Rao AK. Four essential tremor cases with moderately impaired gait: how impaired can gait be in this disease? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2013;3.

542. Louis ED, Huey ED, Gerbin M, Viner AS. Apathy in essential tremor, dystonia, and Parkinson's disease: a comparison with normal controls. *Mov Disord*. 2012; 27:432–434.
543. Louis ED, Rao AK, Gerbin M. Functional correlates of gait and balance difficulty in essential tremor: balance confidence, near misses and falls. *Gait Posture* 2012;35(1):43–47
544. Louis ED, Rao AK. Functional aspects of gait in essential tremor: a comparison with age-matched Parkinson's disease cases, dystonia cases, and controls. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015;5.
545. Louis ED, Rios E, Rao AK. Tandem gait performance in essential tremor: clinical correlates and association with midline tremors. *Mov Disord* 2010;25(11):1633–1638
546. Louis ED, Rohl B, Collins K, Cosentino S. Poorer Cognitive Performance in Patients with Essential Tremor-Parkinson's Disease vs. Patients with Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2015 May 18;6:106.
547. Louis ED, Viner AS, Gillman A. Mental Status Test Scores are Inversely Correlated with Tremor Severity: A Study of 161 Elderly Essential Tremor Cases. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2.
548. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology*. 2014; 42(2):81–89.
549. Louis ED. Behavioral symptoms associated with essential tremor. *Adv Neurol* 2005;96:284–90.
550. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *Journal of the Neurological Sciences* 289,2010,144–148.
551. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol* 2009;66(10):1202e8.
552. Louis ED. Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):481-5.
553. Lozza C, Baron JC, Eidelberg D et al. Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Hum Brain Mapp* 2004;22:236–45.

554. Lundervold DA, Poppen R. Biobehavioral rehabilitation for older adults with essential tremor. *Gerontologist* 1995;35:556–9.
555. Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P et al. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based Delphi Study (CEPA study). *Parkinsons Dis* 2017;2017:4047392;
556. Lyketsos CG et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 2002; 288(12): p. 1475-83.
557. M Schwartz, D Grosharb, R Inzelberg, S Hoehnerman. Dopamine-transporter imaging and visuo-motor testing in essential tremor, practical possibilities for detection of early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 10 2004;385–389
558. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;29:1615-22
559. Mahieux F, Michelet D, Manificier M, Boller F, Fermanian J, Guillard A: Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1995;8:15-22.
560. Mak E, Chin R, Ng LT, Yeo D, Hameed S. Clinical associations of anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:1207-1214.
561. Mamah D, Conturo T, Harms M et al. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Res*, 2010, 183, 144–50.
562. Marder K, Tang M-X, Cote L et al. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1995;52:695–701.
563. Marek K, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Lang AE et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT study. *Neurology* 2014;82:1791e7.

564. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B et al. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:231e7.
565. Marie RM, Barre L, Dupuy B, Viader F, Defer G, Baron JC. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 1999;260, 77–80.
566. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2018;17:559–568.
567. Markham CH, Diamond SG. Long-term follow-up of early dopa treatment in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986; 19: 365–372.
568. Marshall V, Grosset DG. Role of dopamine transporter imaging in the diagnosis of atypical tremor disorders. *Mov Disord* 2003;18(Suppl. 7):S22e7.
569. Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun* 2006;27:933e7.
570. Marshall VL, Reiningger CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009;24:500e8.
571. Martin KE, Phillips JG, Iansek R, Bradshaw JL. Inaccuracy and instability of sequential movements in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1994;102(1):131–40.
572. Martin RC, Triebel KL, Kennedy RE, Nicholas AP, Watts RL, Stover NP, Brandon M, Marson DC. Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:986-990.
573. Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C et al. Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement

- Disorder Society Task Force criteria. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(8):621-624.
574. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Mario A et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale [Multicenter Study]. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(1):50-4;
575. Mason A, Ilinsky IA, Maldonado S, Kultas-Ilinsky K. Thalamic terminal fields of individual axons from the ventral part of the dentate nucleus of the cerebellum in *Macaca mulatta*. *J Comp Neurol* Jun 5 2000;421(3):412e28.
576. Masson G, Mestre D & Blin O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 1993;7, 449–463.
577. Matsui H, Udaka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M. The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Mar-Apr;28(2):79-82.
578. Matsui H, Udakam F, Tamuram A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K et al. Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatric and Neurology*, 2006;19, 36–40.
579. Matthias W. Riepe, Britta Walther, Catharina Vonend and Ambros J. Beer Drug-induced cerebral glucose metabolism resembling Alzheimer's Disease: a case study. *BMC Psychiatry* 2015;15:157.
580. Mattis S: Dementia rating scale. In: Bellak L, Karasu TB, editors. *Geriatric Psychiatry: A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians*. New York: Grune and Stratton, 1976;p 108–21.
581. Mauguière F, Broussolle E, Isnard J. Apomorphine-induced relief of the akinetic-rigid syndrome and early median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs) in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jul-Aug;88(4):243-54.

582. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;28:57–64.
583. Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:428–442.
584. Mayeux R, Stern Y, Sano M: Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1130–1134.
585. McKeith I, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
586. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen L. A., Salmon D. P., Lowe J, Mirra S. S., Byrne E. J., Lennox G, Quinn N. P., Edwardson J. A., Ince P. G., Bergeron C., Burns A., Miller B. L., Lovestone S, Collerton D, Jansen E. N., Ballard C, de Vos R. A., Wilcock G. K., Jellinger K. A. and Perry R. H. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies(DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47, 1113–1124.
587. Mckinnon J, Evidente V, Driver-Dunckley E, Premkumar A, Hentz J, Shill H et al. Olfaction in the elderly: a cross-sectional analysis comparing Parkinson's disease with controls and other disorders. *Int J Neurosci* 2010;120(1):36e9.

588. McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, Cummings J, Back-Madruga C: Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 373–381.
589. Meara J, Bhowmick B. K., Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 28, 1999;99–102.
590. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS One* 2012;7:e38268.
591. Mesulam M, Shaw P, Mash D, Weintraub S. Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging–MCI–AD continuum. *Ann. Neurol.* 2004;55, 815–828.
592. Metherate R, Tremblay N, Dykes RW. The effects of acetylcholine on response properties of cat somatosensory cortical neurons. *J. Neurophysiol.* 1988;59, 1231–1252.
593. Metherate R. Nicotinic acetylcholine receptors in sensory cortex. *Learn. Mem.* 2004;11, 50–59.
594. Mi Z, Abrahamson EE, Ryu AY, Fish KN, Sweet RA, Mufson EJ et al. Loss of precuneus dendritic spines immunopositive for spinophilin is related to cognitive impairment in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017;55:159–66.
595. Michael WF, Halliday AM. Differences between the occipital distribution of upper and lower field pattern-evoked responses in man. *Brain Res.* 1971;32, 311 –324.
596. Micieli G, Tassorelli C, Martignoni E, Pachetti C, Bruggi P, Magri M et al. Disordered pupil reactivity in Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*, 1991;1, 55–58.
597. Middleton F and Strick P. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000a;31: 236–250.

598. Middleton F and Strick P. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000b;42:183–200.
599. Middleton F and Strick P. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001; 21:700–712.
600. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266:458–61
601. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000;31:236–50.
602. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn*. 2000;42, 183–200.
603. Mielke R, Kessler J, Fink G, Herholz K, Heiss W-D. Dysfunction of visual cortex contributes to disturbed processing of visual information in Alzheimer's disease. *Int. J. Neurosci.* 1995;82, 1 –9.
604. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167–202
605. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CEt, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 2007;22:666–72.
606. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008;23:1602e5.
607. Miri S, Glazman S, Mylin L & Bodis-Wollner I. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2016;22(Suppl 1), S134–S137. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.015

608. Miwa H, Mizuno Y. Enlargements of somatosensory-evoked potentials in progressive supranuclear palsy *Acta Neurol Scand* 2002;106: 209–212.
609. Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, & Petersen R. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540-556.
610. Molinari M, Leggio M, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri M et al. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 1997;120: 1753–1762.
611. Mondon K, Gochard A, Marqué A, Armand A, Beauchamp D, Prunier C, Jacobi D, de Toffol B, Autret A, Camus V, Hommet C: Visual recognition memory differentiates dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:738-741.
612. Montgomery E Jr, Baker K, Lyons K and Koller W. Motor initiation and execution in essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:511–515.
613. Moore N. Visual evoked responses in Alzheimer's disease: a review. *Clin Electroencephalogr* 1997;28(3): 137–142.
614. Moore NC, Tucker KA, Jann MW, Hostetler RM, Coburn KL. Flash P2 delay in primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol.Psychiatry* 1995;19 (3), 403– 410.
615. Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A & Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fibre layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer Disease*, 2013;34, 659–664.
616. Morilak DA, Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:193–218.

617. Morris J, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
618. Morris RG, Ahmed S, Syed GM, Toone BK. Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia* 1993;31:1367–1378.
619. Mortimer JA, Borenstein AR, Gosche KM et al. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 2005;18:218–23.
620. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ & McKeith IG. Visual perception in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2004;63, 2091–2096.
621. Most E, Aboudan S, Scheltens P, Van Someren EJ. Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early- and moderate-stage Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20(6):460–467.
622. Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord* 2010;25(14):2274–2284
623. Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plossl K, Stern MB, Siderowf A et al. Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med* 2000;41:584e9.
624. Muller ML, Albin RL, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, Frey KA, Bohnen NI: Thalamic cholinergic innervation and postural sensory integration function in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:3282-3289.
625. Müller U, Wächter T, Barthel H et al. Striatal [¹²³I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107:303–19.

626. Muntoni AL, Pillolla G, Melis M et al. Cannabinoids modulate spontaneous neuronal activity and evoked inhibition of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Eur J NeuroSci* 2006;23:2385–94.
627. Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage*. 2011;54:1244–53. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.028.
628. Murphy KE, Karaconji T, Hardman CD, Halliday GM. Excessive dopamine neuron loss in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2008;23:607-610.
629. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239–1245.
630. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord* 2004;19:801e6.
631. Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T et al. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* 2000;247 Suppl 5:V1–15
632. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. *Brain* 2009;132:2970–9.
633. Narayanan NS, Rodnitzky RL, Uc EY. Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's Disease. *Rev Neurosci* 2013;24:267–78.
634. Neau JP, Arroyo-Anllo E, Bonnaud V, Ingrand P & Gil R. Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2000;102(6), 363–370.
635. Nelson H. A modified card sorting test sensitive to frontal defects. *Cortex* 1976;12: 313–324.

636. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord* 2009;24:2379e85.
637. Nguyen-Legros J, Harnois C, DiPaolo T & Simon A. The retinal dopamine system in Parkinson's disease. *Clinical Vision Science*, 1993;8, 1–12.
638. Nicoletti G et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology* 2010;74(12):988–994
639. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002;67:53–83.
640. Nightingale S, Mitchell KW & Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1986;49, 1280–1287. PubMed PMID: 3794734; PubMed Central PMCID: PMC1029077.
641. Nikolaus S, Antke C, Kley K, Poeppel TD, Hautzel H, Schmidt D et al. Investigating the dopaminergic synapse in vivo. I. Molecular imaging studies in humans. *Rev Neurosci* 2007;18:439e72.
642. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience*. 1997; 78:795–801.
643. Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in caudate nucleus. *J Neurochem* 1991;56:192–198.
644. Nobili F, Campus C, Arnaldi D et al. Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: A [I-123]FP-CIT SPECT study. *Mov. Disord.* 2010;25:35–43.
645. Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR et al. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 1997;120(pt 3):515–33.

646. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y: Comparison of Dementia With Lewy Bodies to Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease With Dementia. *Mov Disord* 2004;19:60 – 67.
647. Nolano M, Provitera V, Estraneo A et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008;131:1903–1911.
648. Noroozian M. The role of the cerebellum in cognition. *Neurologic Clinics* 2014, 32(4), 1081–1104.
649. Nurmi E, Ruottinen HM, Bergman J et al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord* 2001;16:608–15.
650. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O et al. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. *Ann Neurol* 2000;47:804e8.
651. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356e64.
652. Nutt JG. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8:101-8
653. Nuwer MR, Perlman SL, Packwood JW, Kark RA. Evoked potential abnormalities in the various inherited ataxias. *Ann Neurol* 1983;13:20±7.
654. O'Boyle DJ, Freeman JS, Cody FW. The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain* 1996;119 (Pt 1):51-70.
655. O'Mahony D, Rowan M, Feely J, O'Neill D, Walsh JB, Coakley D. Parkinson's dementia and Alzheimer's dementia: an evoked potential comparison. *Gerontology* 1993;39(4), 228–240.
656. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S548–59

657. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23:S8–19
658. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, Aarsland D, McKeith IG. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch. Neurol.* 2004;61, 919–925.
659. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1133-44
660. Oh JY, Kim YS, Choi BH, Sohn EH, Lee AY. Relationship between clinical phenotypes and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: 351–354.
661. Oh M, Kim JS, Kim JY et al. Subregional patterns of preferential striatal dopamine transporter loss differ in Parkinson disease, progressive supranuclear palsy, and multiplesystem atrophy. *J Nucl Med.* 2012;53:399-406.
662. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa K, Fukuyama H. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with non psychotic visual hallucinations. *Neurology* 2005;65:1708e15.
663. Okada K, Suyama N, Oguro H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:365e8.
664. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961;20:237–244
665. Okuda B, Tachibana H, Kawabata K, Takeda M, Sugita M. Visual evoked potentials (VEPs) in Parkinson's disease: correlation of pattern

- VEPs abnormality with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995 Summer;9(2):68-72.
666. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003; 61: 1093–1097.
667. Onofrj M & Bodis-Wollner I. Dopaminergic deficiency causes delayed visual evoked-potentials in rats. *Annals of Neurology*, 1982;11, 484–490.
668. Onofrj M, Fulgente T, Malatesta G, Ferracci F, Thomas A, Curatola L, Bollettini F, Ragno M. The abnormality of N30 somatosensory evoked potential in idiopathic Parkinson's disease is unrelated to disease stage or clinical scores and insensitive to dopamine manipulations. *Mov Disord*. 1995 Jan;10(1):71-80.
669. Onofrj M, Ghilardi MF, Basciani M & Gambi D. Visual evoked potentials in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1986;49, 1150–1159. PubMed PMID:3023551; PubMed Central PMCID: PMC1029049.
670. Onofrj M, Taylor JP, Monaco D et al. Visual Hallucinations in PD and Lewy body dementias: Old and new hypotheses. *Behav Neurol Behav Neurol* 2013;27: 479–493.
671. Onofrj M, Varanese S, Bonanni L, Taylor JP, Antonini A, Valente EM, Petrucci S, Stocchi F, Thomas A, Perfetti B: Cohort study of prevalence and phenomenology of tremor in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2013; 260: 1731-1742.
672. Orwin A, Writght CE, Harding GFA, Rowan DC, Rolfe EB. Serial visual evoked potential recordings in Alzheimer's disease. *Br. Med. J*. 1986;293, 9– 10.
673. O'Sullivan SS, Burn DJ, Holton JL, Lees AJ. Normal dopamine transporter single photon-emission CT scan in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2008;23:2424e6.

674. Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 1990;28, 1021–1034.
675. Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Ozguven HD, Atbasoglu EC. Secondary social anxiety in hyperkinesias. *Mov Disord* 2008;23(5):641e5.
676. Pagan F, Butman J, Dambrosia J and Hallett M. Evaluation of essential tremor with multivoxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003;60:1344–1347.
677. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype *Neurology*. 2016 Apr 12;86(15):1400-1407.
678. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A., Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(7):998-1005.
679. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1108–1115.
680. Pal G, O'Keefe J, Robertson-Dick E, Bernard B, Anderson S, Hall D. Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil* 2016;13:94.
681. Pan JJ, Lee M, Honig LS, Vonsattel JP, Faust PL, Louis ED Alzheimer's-related changes in non-demented essential tremor patients vs. controls: links between tau and tremor? *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jun;20(6):655-8.
682. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994;117:235±43.
683. Park E. A new era of clinical dopamine transporter imaging using 123I-FPCIT. *J Nucl Med Technol* 2012;40:222e8.

684. Park IS, Oh YS, Lee KS, Yang DW, Song IU, Park JW, Kim JS. Subtype of mild cognitive impairment in elderly patients with essential tremor. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015 Apr-Jun;29(2):141-5.
685. Parks RW, Zec RF, Kuhn M, Vicari S, Feldman E, Coburn KL, Ashford JW, Crockett DJ, Moreno MA, Rashid A. Electrocortical mapping, MRI, and neuropsychological measures: evidence of Alzheimer's disease in the presence of vascular lesions. *Arch. Clin. Neuropsychol*. 1991;6:393–408.
686. Paschali A, Messinis L, Kargiotis O et al. SPECT neuroimaging and neuropsychological functions in different stages of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1128–40.
687. Passamonti L, Novellino F, Cerasa A, Chiriaco C, Rocca F, Matina MS et al. Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain* 2011;134:2274–86.
688. Patil PN & Mauger TF. Cholinergic sensitivity of irides from donors with various pathological conditions and lens implants. *N-S Archives of Pharmacology*, 1992;346,620–628.
689. Pauletti C, Mannarelli D, Locuratolo N, Vanacore N, De Lucia MC, Mina C & Fattapposta F. Attention in essential tremor: Evidence from event related potentials. *Journal of Neural Transmission* 2013, 120(7), 1061–1068.
690. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 743–755.
691. Pavese N et al. Sleep regulatory centres dysfunction in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2012;18, S24–S25.
692. Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994;36:659–661

693. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:295–9.
694. Pedrosa DJ, Auth M, Pauls KA, Runge M, Maarouf M, Fink GR, Timmermann L. Verbal fluency in essential tremor patients: the effects of deep brain stimulation. *Brain Stimul*. 2014 May-Jun;7(3):359-64.
695. Pedrosa DJ, Reck C, Florin E et al. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. *Exp Neurol* 2012 Oct;237(2):435e43.
696. Pellecchia MT, Picillo M, Santangelo G, Longo K, Moccia M, Erro R, Amboni M, Vitale C, Vicidomini C, Salvatore M, Barone P, Pappatà S. Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurol Scand*. 2015 May;131(5):275-81.
697. Pelzer EA, Nelles C, Pedrosa DJ, Eggers C, Burghaus L, Melzer C et al. Structural differences in impaired verbal fluency in essential tremor patients compared to healthy controls. *Brain Behav*. 2017;7:e00722.
698. Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951;66:289–317
699. Perju-Dumbrava LD, Kovacs GG, Pirker S, Jellinger K, Hoffmann M, Asenbaum S et al. Dopamine transporter imaging in autopsy-confirmed Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2012;27:65e71.
700. Perry R, Hodges J. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 2000, 27; 54; 2277-2284.
701. Perry R, Watson P, Hodges J: The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000;38:252–271.

702. Petacchi A, Laird AR, Fox PT, Bower JM. Cerebellum and auditory function: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:118–28.
703. Peterburs J, Bellebaum C, Koch B, Schwarz M and Daum I. Working memory and verbal fluency deficits following cerebellar lesions: relation to interindividual differences in patient variables. *Cerebellum* 2010;9: 375–383.
704. Petersen R, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.*, 2001, 58, 1985–1992.
705. Petrou M, Bohnen NI, Müller ML et al. Ab-amyloid deposition in patients with Parkinson disease at risk for development of dementia. *Neurology* 2012;79:1161–7.
706. Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L. Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015, 29, 5, 2, 212-20.
707. Petrova M, Pavlova R, Zhelev Y, Mehrabian S, Raycheva M, Traykov L. Investigation of neuropsychological characteristics of very mild and mild dementia with Lewy bodies. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 2016, 38, 3, 354-60.
708. 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.
709. 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, 25, 5, 455-60.
710. Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005;19, 299–304.

711. Piccini P, Sawle G, Turjanski N, Lees A, Brooks D. 18F-Dopa PET in a family with postural tremor and Parkinson's disease. *J Neurol* 1995;242 (suppl. 2):S70–71.
712. Picton TW and Hillyard R. "Human auditory evoked potential: Effects of attention", *J. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1974;vol. 36, pp. 191-99.
713. Picton TW, *Human Auditory Evoked Potentials*, Plural Publishing, USA, 2010.
714. Picton TW, John MS and Purcell D, Plourde G. "Human auditory steady state response: the effects of recording technique and state of arousal", *J. Anaesth. Analg.*, 2003;vol. 97, pp. 1396-02.
715. Pierantozzi M, Mazzone P, Bassi A, Rossini PM, Peppe A, Altibrandi MG, Stefani A, Bernardi G, Stanzione P. The effect of deep brain stimulation on the frontal N30 component of somatosensory evoked potentials in advanced Parkinson's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 1999 Oct;110(10):1700-7.
716. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E, Burn D, Johnson M, Perry RH, McKeith IG, Ballard C, Perry EK. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999;122 (Pt 8), 1449–1468.
717. Pihlajamaki M, Tanila H, Hanninen T, Kononen M, Laakso M, Partanen K et al. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2000; 47: 470–6.
718. Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996;46:324–334.

719. Pioli EY, Meissner W, Sohr R et al. Differential behavioral effects of partial bilateral lesions of ventral tegmental area or substantia nigra pars compacta in rats. *Neuroscience* 2008;153:1213–24.
720. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):S43–51.
721. Pirogovsky E, Martinez-Hannon M, Schiehser DM, Lessig SL, Song DD, Litvan I, Filoteo JV. Predictors of performance-based measures of instrumental activities of daily living in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013;35:926-933.
722. Pirogovsky E, Schiehser DM, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, Song DD, Litvan I, Filoteo JV. Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2014;28:229-237.
723. Pisani V, Sisto R, Moleti A et al. "An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: A preliminary study," *Parkinsonism and Related Disorders*, 2015;vol. 21, no. 8, pp. 987–991.
724. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:702–10.
725. Pluck G, Brown R: Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:636–642.
726. Podoshin L, Ben-David J, Fradis M & Pratt H. Brainstem auditory evoked potentials with and without increased stimulus rate as diagnostic tool in brainstem minor transient changes. *ORL*, 1987;49,287–293.
727. Polazzi E, Contestabile A. Reciprocal interactions between microglia and neurons: from survival to neuropathology. *Rev Neurosci* 2002;13:221–242
728. Politis M et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov. Disord.* 2010;25, 1646–1651.

729. Politis M, Wu K, Loane C et al. Serotonin neuron loss and nonmotor symptoms continue in Parkinson's patients treated with dopamine grafts. *Sci Transl Med* 2012;4:128ra41.
730. Polito C, Berti V, Ramat S, Vanzi E, Cristofaro M, Pellicano G, Mungai F, Marini P, Formiconi A, Sorbi S, Pupi A. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:206.e29–206.e39
731. Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, Rabey M. Vestibulocervical reflexes in idio-pathic Parkinson disease. *Neurophysiol Clin* 2009;39:235–40.
732. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: An observational cross-sectional study. *BMJ Open*, 2016;6. e009658.
733. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173e81.
734. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30: 1591–1601.
735. Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A & Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders*, 2013;28, 597–604.
736. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C & Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep disorder. *Annals of Neurology*, 2011;69, 811–818.
737. Pötter-Nerger M, Reich MM, Colebatch JG, Deuschl G, Volkmann J. Differential effect of DOPA and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1268–75.

738. Pouthas V, Perbal S. Time perception depends on accurate clock mechanisms as well as unimpaired attention and memory processes. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2004;64(3):367-385.
739. Prasher D, Bannister R. Brainstem auditory evoked potentials in patients with multiple system atrophy with progressive autonomic failure (Shy Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:278–289.
740. Premi E, Pilotto A, Garibotto V, Bigni B, Turrone R, Alberici A, Cottini E, Poli L, Bianchi M, Formenti A, Cosseddu M, Gazzina S, Magoni M, Bertoli M, Paghera B, Borroni B, Padovani A. Impulse control disorder in PD: A lateralized monoaminergic frontostriatal disconnection syndrome? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Sep;30:62-6.
741. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2012;16:61–71.
742. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D & Kayne H. Abnormalities in colour vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 1992;42, 887–890.
743. Prigatano GP, Bruna O, Mataro M, Munoz JM, Fernandez S, Junque C. Initial disturbances of consciousness and resultant impaired awareness in Spanish patients with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1998;13:29-38.
744. Puertas-Martín V, Villarejo-Galende A, Fernández-Guinea S, Romero JP, Louis ED, Benito-León J. A Comparison Study of Cognitive and Neuropsychiatric Features of Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016 Dec 15;6:431.
745. Pugnetti L, Baglio F, Farina E, Alberoni M, Calabrese E, Gambini A et al. EEG evidence of posterior cortical disconnection in Parkinson's disease and related dementias. *International Journal of Neuroscience*, 2010;120, 88–98.

746. Quagliato LB, Barella K, Abreu Neto JM, Quagliato EM. Topiramate-associated acute, bilateral, angle-closure glaucoma: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2013 Jan-Feb;76(1):48-9.
747. Quagliato LB, Domingues C, Quagliato EM, Abreu EB, Kara-Junior N. Applications of visual evoked potentials and Fourier-domain optical coherence tomography in Parkinson's disease: a controlled study. *Arq Bras Oftalmol*. 2014 Aug;77(4):238-42.
748. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(1):21e4.
749. Quinn N. Parkinsonism—recognition and differential diagnosis. *BMJ* 1995;310:447–452.
750. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology* 2011;77:1947–1950.
751. Rajput A, Robinson CA and Rajput AH. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004;62: 932–936.
752. Rajput AH et al. Relative efficacy of alcohol and propranolol in action tremor. *Can J Neurol Sci* 1975;2(1):31–35
753. Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML, Rajput A. Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* Jan 2010;17(1):16e21.
754. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
755. Rajput AH, Sitte H, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology* 2008; 70: 1403–1410.
756. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2006;21:1483e7.

757. Rammsayer TH. Differences in duration discrimination of filled and empty auditory intervals as a function of base duration. *Atten Percept Psychophys* 2010;72(6):1591-1600.
758. Ransmayer G. Dementia with Lewy bodies: Prevalence, clinical spectrum and natural history. In P. Riederer, D. B. Calne, R. Horowski, Y. Mizuno, C. W. Olanow, W. Poewe et al. (Eds.), *Advances in Research on Neurodegeneration: 2000*;Vol. 8 (pp. 303–314).
759. Rao AK, Gilman A, Louis ED. Balance confidence and falls in nondemented essential tremor patients: the role of cognition. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:1832–7.
760. Rao AK, Uddin J, Gillman A, Louis ED. Cognitive motor interference during dual-task gait in essential tremor. *Gait Posture* 2013;38:403–9.
761. Rapoport M, van Reekum R and Mayberg H. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12: 193–198.
762. Rautakorpi I, Takala J, Marttila RJ, Sievers K, Rinne UK. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982;66:58–67.
763. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, Albin RL, Brooks DJ, Carbon M et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:208e15.
764. Ravina B, Marek K, Eberly S, Oakes D, Kurlan R, Ascherio A et al. Dopamine transporter imaging is associated with long-term outcomes in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2012;15(27):1392e7.
765. Ray NJ, Miyasaki JM, Zurowski M, Ko JH, Cho SS, Pellecchia G, Antonelli F, Houle S, Lang AE, Strafella AP, Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson’s patients with medication-induced pathological gambling: a [11C] FLB-457 and PET study, *Neurobiol. Dis.* 48,2012,519e525.

766. Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 1999;89, 1009–1023.
767. Rees G. Neural correlates of the contents of visual awareness in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:877e86.
768. Reese NB, Garcia-Rill E and Skinner RD. The pedunculo-pontine nucleus—auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog. Neurobiol.* 1995;47, 105–133.
769. Reid LM, MacLullich AM. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:471-485.
770. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:183–9.
771. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indication of the organic damage. *Percept Mot Skills* 1958;8: 271–276.
772. Rektorova I, Rektor I, Bares M et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multi-centre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10:399–406.
773. Rektorova I, Srovnalova H, Kubikova R, Prasek J. Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and tower of London task performance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Aug 15;23(11):1580-7.
774. Rémy F, Mirrashed F, Campbell B & Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: A combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*, 2005;25(1), 253–266.
775. Remy P, Doder M, Lees A et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128 (Pt 6):1314–22.

776. Repka MX, Claro MC, Loupe DN & Reich SG. Ocular motility in Parkinson's disease. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 1996;33, 144–147.
777. Rezai K, Andreasen N, Allinger R, Cohen G, Wayze V, O'Leary D. The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol* 1993;50:636–642.
778. Richter D, Voitalla D, Muhlack S, Gold R, Tönges L and Krogias. Brainstem Raphe Alterations in TCS: A Biomarker for Depression and Apathy in Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol*. 2018; 9: 645.
779. Riedel O, Klotsche J, Wittchen HU et al. Motor impairment, depression, dementia: which forms the impression of disease severity in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1365-70
780. Rinne J, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, Solin O Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [¹⁸F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol Chicago* 2000;57:470–475
781. Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [(¹⁸F)]beta-CFT in assessing disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67: 737–741
782. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):566-76.
783. Roberts R & Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine* 2013, 29(4), 10.1016/j.cger.2013.07.003
784. Rodnitzky RL. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 2005;5,102–106.
785. Roemmich RT et al. Gait variability magnitude but not structure is altered in essential tremor. *J Biomech* 2013;46(15):2682–2687
786. Roland PE. Metabolic mapping of sensorimotor integration in the human brain. *Ciba Found Symp* 1987;132:251–68

787. Rosenberg L, Kottorp A, Winblad B, Nygard L. Perceived difficulty in everyday technology use among older adults with or without cognitive deficits. *Scand J Occup Ther* 2009;16:216-226.
788. Ross GW, Dickinson D, Cersosimo M. Pathological investigation of essential tremor. *Neurology*. 2004; 62(suppl 5):A537–A538.
789. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, Kiferle L, Bonuccelli U, Ceravolo R. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):626-30.
790. Rossi L, Benvenuti F, Pantaleo T, Bindi A, Costantini S, De Scisciolo G, Zappoli R. Auditory and somatosensory evoked potentials (AEPs and SEPs) and ballistic movements in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci*. 1985 Sep;6(3):329-37.
791. Rossini PM, Bassetti MA, Pasqualetti P. Median nerve somatosensory evoked potentials. Apomorphine-induced transient potentiation of frontal components in Parkinson's disease and in parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995 May;96(3):236-47.
792. Rossini PM, Filippi MM, Vernieri F. Neurophysiology of sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):121-30.
793. Rossini PM, Traversa R, Boccasena P, Martino G, Passarelli F, Pacifici L, Bernardi G, Stanzione P. Parkinson's disease and somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced transient potentiation of frontal components. *Neurology*. 1993 Dec;43(12):2495-500.
794. Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE et al. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 2001;124:600–16.

795. Roy M, Boyer L, Barbeau A. A prospective study of 50 cases of familial Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1983;10:34–42
796. Rye DB. Contributions of the pedunculo-pontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20, 757–788.
797. S.T. Thawani SN, E.D. Louis, Association between essential tremor and dementia: population-based study in New York, in press.
798. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*, 2010, 75, 35-41.
799. Sahin H, Terzi M, Ucak S, Yapici O, Basoglu T and Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18: 64–72.
800. Saini J et al. Diffusion tensor imaging: tract based spatial statistics study in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):477–482
801. Saint-Cyr JA. Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:103–27
802. Sakakibara R, Ogata T, Haruta M et al. Amnesic mild cognitive impairment with low myocardial metaiodobenzylguanidine uptake. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1:146-151.
803. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001a;92:76–85.
804. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamanishi T. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001b;187:55–59.
805. Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Louis ED, Contador I, Hernández-Gallego J, Puertas-Martín V, Bermejo-Pareja F Cognition in non-demented Parkinson's disease vs essential tremor: A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Nov;136(5):393-400.

806. Sandyk R. Reversal of visuospatial deficit on the clock drawing test in Parkinson's disease by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 1995;82:255-268.
807. Santangelo G, D'Iorio A, Maggi G, Cuoco S, Pellecchia M, Amboni M, Barone P, Vitale C. Cognitive correlates of "pure apathy" in Parkinson's disease *Parkinsonism & Related Disorders*, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.023>
808. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with or without hallucinations. *Mov Dis* 2007;22:2418e25.
809. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Cuoco S, Moccia M, Pezzella D, Erro R, Longo K, Vicidomini C, Pellecchia MT, Amboni M, Brunetti A, Salvatore M, Barone P, Pappatà S. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients, *Parkinsonism Relat. Disord* 2015;21 489–493.
810. Sasson E, Doniger GM, Pasternak O et al. White matter correlates of cognitive domains in normal aging with diffusion tensor imaging. *Front Neurosci* 2013;7:32.
811. Sathian K, Zangaladze A, Green J et al. Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:168–77
812. Sawle GV, Brooks DJ, Marsden CD, Frackowiak RS. Corticobasal degeneration. A unique pattern of regional cortical oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. *Brain* 1991;114(Pt 1B):541e56.
813. Scharre DW, Chang SI, Nagaraja HN, Park A, Adeli A, Agrawal P et al. Paired studies comparing clinical profiles of Lewy body dementia with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis* 2016;54:995–1004.
814. Schenck CH et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and

- neuroprotective therapy—a consensus statement from the International rapid eye movement sleep behavior disorder study group. *Sleep Med.* 2013;14, 795–806.
815. Schindlbeck KA, Mehl A, Geffe S et al. Somatosensory symptoms in unmedicated de novo patients with idiopathic Parkinson’s disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:211–217. *Neurology*
816. Schmahmann J and Sherman J. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121: 561–579.
817. Schmahmann J. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp* 1996;4: 174–198.
818. Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Deficits in orofacial sensorimotor function in Parkinson’s disease. *Ann Neurol* 1986;19:275–82
819. Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Parkinson’s disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 1987;37:951–56
820. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease: a cohort study. *The Lancet Neurology* 2017;16:66–75.
821. Schwartz M, Badarny S, Gofman S, Hocherman S. Visuo-motor performance in patients with essential tremor. *Mov Disord* 1999; 14(6):988–93.
822. Schwartz M, Groshar D, Inzelberg R, Hocherman S. Dopamine-transporter imaging and visuo-motor testing in essential tremor, practical possibilities for detection of early stage Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Aug;10(6):385-9.
823. Scontrini A, Conte A, Defazio G et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1315-1319.

824. Seibyl J, Jennings D, Tabamo R, Marek K. The role of neuroimaging in the early diagnosis and evaluation of Parkinson's disease. *Minerva Med* 2005;96:353e64.
825. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith EO, Charney DS Decreased single photon emission computed tomography [¹²³I]β-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589–598
826. Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson KE. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn* 2001;20:105–113.
827. Sener HO, Akbostanci MC, Yücesan C, Dora B, Selçuki D. Visual evoked potentials in Parkinson's disease-correlation with clinical involvement. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001 Oct;103(3):147-50.
828. Sengul Y et al (2015) Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg* 115:281–287.
829. Sengul Y, Sengul HS, Sural MK, Bakim B, Forta H. A comparison between rate of nonmotor symptom development in essential tremor and Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2015;115:289–294.
830. Seon-Min L, Minjik K, Hye ML, Kwon KY, Koh SB. Nonmotor symptoms in essential tremor: comparison with Parkinson's disease and normal control. *J Neurol Sci.* 2015; 349:168–173.
831. Sepulcre J, Masdeu J, Pastor M et al. Brain pathways of verbal working memory: a lesion-function correlation study. *Neuroimage*, 2009, 47, 2, 773-8.
832. Shah M, Muhammed N, Findley LJ, Hawkes CH. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(7):563e8.

833. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, van Rootselaar AF. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin.* 2014 May 9;5:217-31.
834. Sharp DJ et al. Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain: a journal of neurology* 2011;134, 2233–2247.
835. Shaunak S, O’Sullivan E, Blunt S, Lawden M, Crawford T, Henderson L et al. Remembered saccades with variable delay in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 1999;14, 80–86.
836. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:125–37.
837. Shetty K, Krishnan S, Thulaseedharan JV, Mohan M, Kishore A. Asymptomatic Hearing Impairment Frequently Occurs in Early-Onset Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2019 May;12(2):84-90.
838. Shibasaki H, Tsuji S & Kuroiwa Y. Oculomotor abnormalities in Parkinson’s disease. *Archives of Neurology*, 1979;36, 360–364.
839. Shill H, Adler C, Sabbagh M, Connor D, Caviness J, Hentz J et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008;70: 1452–1455.
840. Shill H, De LaVega F, Samanta J and Stacy M. Motor learning in essential tremor. *Mov Disord* 2009;24: 926–928.
841. Shima K, Tanji J. Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol* 1998;80:3247–60
842. Shin DH et al. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(1):151–153
843. Shin JH, Shin SA, Lee JY, Nam H, Lim JS, Kim YK. Precuneus degeneration and isolated apathy in patients with Parkinson’s disease. *Neurosci Lett.* 2017;653:250–7.

844. Shine JM, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJ. Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: dysfunction of attentional control networks? *Mov Disord* 2011;26:2154e9.
845. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA & Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2002;8, 193–197.
846. Siepel F, Brønnick K, Booij J, Ravina B, Lebedev A, Pereira J, Gruener R, Aarsland D Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:1802–1808
847. Silveira-Moriyama L, Schwingenschuh P, O'Donnell A, Schneider SA, Mir P, Carrillo F et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(7):744e8.
848. Silveri M, Leggio M and Molinari M. The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology* 1994;44: 2047–2050.
849. Sinatra MG, Baldini SM, Baiocco F, Carenini L. Auditory brainstem response patterns in familial and sporadic olivopontocerebellar atrophy. *Eur Neurol* 1988;28:288–90.
850. Singer C, Sanchez-Ramos J and Weiner W J. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994;9: 193–196.
851. Sinoff G & Badarny S. Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: A prospective study. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2014;4, 227.
852. Sloan EP, Fenton GW, Kennedy NS, MacLennan JM. Neurophysiology and SPECT cerebral blood flow patterns in dementia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*1994;91 (3), 163–170.
853. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:13040–5

854. Snitz BE, Morrow LA, Rodriguez EG, Huber KA, Saxton JA. Subjective memory complaints and concurrent memory performance in older patients of primary care providers. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008;14:1004-1013.
855. Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, Yamada T, Calne DB, Takahashi H et al. Human positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993;34:324e30.
856. Song IU, Kim JS, Jeong DS, Song HJ, Lee KS. Early neuropsychological detection and the characteristics of Parkinson's disease associated with mild dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14(7):558-562.
857. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, Jost W, Möllers MO, Fassbender K, Kirsch CM, Dillmann U. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007 Mar;114(3):331-5.
858. Starkstein S, Mayberg H, Preziosi T, Andrezejewski M, Leiguarda R, Robinson R: Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134–139.
859. Starkstein SE. Anosognosia in Alzheimer's disease: diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex* 2014;61:64-73.
860. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover GH et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations. An fMRI study. *Neurology* 2004;63:1409e16.
861. Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive impairments in progression of Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol* 2010;40:61–7.
862. Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1040–45.

863. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448–60.
864. Sternberg EJ, Alcalay RN, Levy OA, Louis ED. Postural and intention tremors: a detailed clinical study of essential tremor vs. Parkinson's Disease. *Frontiers Neurol* 2013;4:51.
865. Stocchi F, Antonini A, Barone P et al. Early detection of wearing off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:204-11
866. Stoessl AJ. Developments in neuroimaging: positron emission tomography. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(Suppl. 1):S180e3.
867. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R and Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001;124: 2278–2286.
868. Stoodley C, Schmahmann J. Functional topography in the human cerebellum:a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 2009, 44, 2, 489-501.
869. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18: 643–662.
870. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D: Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 2012;11:697-707.
871. Swanwick G, Rowan M, Coen R et al. Clinical application of electrophysiological markers in the differential diagnosis of depression and very mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(1): 82–86.
872. Tachibana H, Takeda M, Sugita M. Electrophysiological differences between Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *Jpn J Med.* 1988 Aug;27(3):261-6.

873. Tachibana H, Takeda M, Sugita M. Short-latency somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 1989 Feb;44(3-4):321-6.
874. Tak AZA, Şengül Y, Karadağ AS. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness in essential tremor: can eyes be a clue for neurodegeneration? *Acta Neurol Belg*. 2018 Jun;118(2):235-241;
875. Takahashi K, Kayama Y, Lin JS, Sakai K. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-wake cycle in mice. *Neuroscience*. 2010; 169:1115–1126.
876. Tam CW, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005;64:861–865.
877. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Gabriel C, Koh KK, Prakash KM et al. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:375–80.
878. Tan EK, Lee SS, Fook-Chong S, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008;23(7):993–997.
879. Tangen GG, Engedal K, Bergland A, Moger TA, Mengshoel AM. Relationships between balance and cognition in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Phys Ther* 2014;94:1123–34.
880. Tarakad A, Jankovic J. Anosmia and ageusia in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;133:541–556.
881. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2017;37:118–126.

882. Tarakad A, Jankovic J. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Jan 9;8:589.
883. Tartaglione A, Spadavecchia L, Maculotti M, Bandini F. Resting state in Alzheimer's disease: a concurrent analysis of Flash-Visual Evoked Potentials and quantitative EEG *BMC Neurology* 2012, 12:145
884. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE, Kenny FT. Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation. *Brain* 1986;109:279–292.
885. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*. 1986;109 (Pt 5):845-83.
886. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology*. 2009; 73(8):621–5.
887. Theodore WH, DiChiro G, Margolin R, Fishbein D, Porter RJ, Brooks RA. Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology*. 1986;36:60–4.
888. Thompson J, Snowden J, Craufurd D, Neary D: Behavior in Huntington's disease: dissociation cognition-based and mood-based changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 37–43.
889. Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain*. 2008 May;136(1-2):117-24.
890. Tinazzi M, Fasano A, Di Matteo A et al. Temporal discrimination in patients with dystonia and tremor and patients with essential tremor. *Neurology* 2013;80:76-84.
891. Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. Sensory functions in dystonia: insights from behavioral studies. *Mov Disord* 2009;24:1427-1436.

892. Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, Defazio G, Tamburin S, Moretto G, Fiaschi A, Miliucci R, Valeriani M. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci.* 2009 Jan 15;276(1-2):153-8.
893. Tissingh G, Booij J, Bergmans P et al. Iodine-123-N-omegafluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-tropine SPECT in healthy controls and early stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998;37:1143–1148.
894. Todorova A, Jenner P & Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract. Neurol.* 2014;14, 310–322.
895. Tokutake T, Hayashi R, Hanyu N. Auditory brain-stem responses and MRI findings in patients with olivo-pontocerebellar (Dejerine-Thomas)-type and cerebello-olivary (Holmes)-type spino-cerebellar degeneration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:42±6.
896. Toth C, Breithaupt K, Ge S et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol* 2010;68:28–36.
897. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1850–1859.
898. Traversa R, Pierantozzi M, Semprini R, Loberti M, Cicardi MC, Bassi A, Stanzione P. N30 wave amplitude of somatosensory evoked potentials from median nerve in Parkinson's disease: a pharmacological study. *J Neural Transm Suppl.* 1995;45:177-85
899. Traykov L, Baudic S, Raoux N, Latour F, Rieu D, Smagghe A, Rigaud AS. Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2005;229-230, 75-9.
900. Traykov L, Rigaud AS, Cesaro P, Boller F. Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease *Encephale.* 2007;33:310-6.

901. Trillenberg P, Fuhrer J, Sprenger A, Hagenow A, Kompf D, Wenzelburger R et al. Eye-hand coordination in essential tremor. *Mov Disord* 2006;21: 373–379.
902. Tröster A, Fields J, Pahwa R, Wilkinson S, Strait-Tröster K, Lyons K et al. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 1999;53: 1774–1780.
903. Tröster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebellothalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002;9:143–51.
904. Tsuji S, Muraoka S, Kuroiwa Y, Chen KM & Gajdusek CD. [Auditory brainstem evoked response (ABSR) of Parkinson-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis in Guam and Japan (author's transl)]. *Rinsho shinkeigaku =Clinical Neurology*, 1981;21, 37–41.
905. Tun PA, Williams VA, Small BJ and Hafter ER. "The effects of aging on auditory processing and cognition" *American Journal of Audiology*, 2012;vol. 21, no. 2, pp. 344–350.
906. Ture S, Inci I & Gedizlioglu M. Abnormalities of contrast sensitivity, visual fields and visual evoked potentials in Parkinson's disease and effect of dopaminergic treatment. *Journal of Neurology*, 2007;254, 93.
907. Turkel Y, Ornek N, Dag E, Ornek K, Alpua M, Ogurel T, Olmez Y. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with essential tremor. *Neurology Asia* 2015; 20(4) : 363 – 366
908. Uematsu D, Hamada J, Gotoh F, Prasher D, Bannister R. Brainstem auditory evoked responses and CT ®ndings in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1987;77:161±71.
909. Uhlmann RF, Larson EB, Rees TS, Koepsell TD and Duckert LG. "Relationship of hearing impairment to dementia and cognitive dysfunction in older adults," *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1989;vol. 261, no. 13, pp. 1916–1919.

910. Ulivelli M, Rossi S, Pasqualetti P, Rossini PM, Ghiglieri O, Passero S, Battistini N. Time course of frontal somatosensory evoked potentials. Relation to L-dopa plasma levels and motor performance in PD. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1451-7.
911. Utiumi MA, Felicio AC, Borges CR, Braatz VL, Rezende SA, Munhoz RP et al. Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:667e73.
912. Van Beilen M, Portman AT, Kiers HAL et al. Striatal FDOPA uptake and cognition in advanced non-demented Parkinson's disease: a clinical and FDOPA-PET study. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:224–8.
913. Van den Heuvel OA, Groenewegen HJ, Barkhof F et al. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage* 2003;18:367–374.
914. Van der Werf YD, Jolles J, Witter MP et al. Contributions of thalamic nuclei to declarative memory functioning. *Cortex* 2003;39:1047–62
915. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R et al. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2010:480260
916. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001;16:1023e32.
917. Venhovens J, Meulstee J, Bloem BR & Verhagen WI. Neurovestibular analysis and falls in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *The European Journal of Neuroscience*, 2016;43,1636–1646. doi:10.1111/ejn.13253
918. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58–64.

919. Vitale C, Marcelli V, Abate T et al. "Speech discrimination is impaired in parkinsonian patients: Expanding the audiologic findings of Parkinson's disease," *Parkinsonism and Related Disorders*, 2016;vol. 22, Suppl 1, pp. S138–S143.
920. Vitale C, Marcelli V, Allocca R, Santangelo G, Riccardi P, Erro R, ... Barone P. Hearing impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype. *Movement Disorders*, 2012;27,1530–1535.
921. Vogt BA, Pandya DN. Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1 and 2) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1978;177:179–91
922. Vogt T, Kramer K, Gartenschlaeger M, Schreckenberger M. Estimation of further disease progression of Parkinson's disease by dopamine transporter scan vs clinical rating. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:459e63.
923. Voon V, Rizos A, Chakravartty R, Mulholland N, Robinson S, Howell NA, Harrison N, Vivian G, Ray Chaudhuri K, Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85,2014, 148e152.
924. Vossel S, Weiss PH, Eschenbeck P, Fink GR. Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex* 2013;49:1782-1789.
925. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EM, Smit JH, Berendse HW, van den Heuvel OA. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb;85(2):159-64.
926. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, van der Werf YD, Pattij T, Voorn P, Raijmakers P, Foncke EM, van de Giessen E, Berendse HW, van den Heuvel OA, Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 29,2014,904e911.

927. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG: The clinician assessment of fluctuation and the one day fluctuation assessment scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry* 2000;177:252–256.
928. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Lee L, Livingston G, Jaros E, Perry R, McKeith I, Katona CL. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology* 2004;62, 1568–1572.
929. Wallesch C and Horn A. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn* 1990;14: 19–25.
930. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007;130:1799–807.
931. Wang J, Jiang YP, Liu XD, Chen ZP, Yang LQ, Liu CJ et al. 99mTc-TRODAT-1 SPECT study in early Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2005;112:380e5.
932. Ward AM et al. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Human brain mapping* 2014;35, 1061–1073.
933. Watson P. Nonmotor functions of the cerebellum. *Psychol Bull* 1978;85: 944–967.
934. Wechsler D. *Measurement of Adult Intelligence*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1958.
935. Weder B, Azari NP, Knorr U et al. Disturbed functional brain interactions underlying deficient tactile object discrimination in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2000;11:131–45
936. Weder BJ, Leenders KL, Vontobel P et al. Impaired somatosensory discrimination of shape in Parkinson's disease: association with caudate nucleus dopaminergic function. *Hum Brain Mapp* 1999;8:1–12

937. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ & Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 2016;139, 2827–2843.
938. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005;46:227–232.
939. West CH, Weiss JM. Effects of chronic antidepressant drug administration and electroconvulsive shock on activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmentum. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:201–10.
940. Whittaker SG, Siegfried JB. Origin of wavelets in the visual evoked potential. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1983;55, 91– 101.
941. Wiener M, Turkeltaub P, Coslett HB. The image of time: a voxelwise meta-analysis. *Neuroimage* 2010;49(2):1728-1740.
942. Wiesendanger M. Recent development in studies of the supplementary motor area of primates. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1986;103:59
943. Williams D and Lees A. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8: 270–279.
944. Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 2002;125:1558–69
945. Williams DR, de Silva R, Paviour DC et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 2005;128:1247-1258.
946. Williams DR, Warren JD & Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2008;79, 652–655.

947. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007;130(pt 7):1787-1798.
948. Wills A, Jenkins I, Thompson P, Findley L and Brooks D. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994;36:636–642.
949. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2005, 12: 842–850
950. Winograd-Gurvich C, Georgiou-Karistianis N, Fitzgerald PB, Millist L & White OB. Self-paced saccades and saccades to oddball targets in Parkinson's disease. *Brain Research*, 2006;1106, 134–141.
951. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Janssen AGM, Wolters EC. [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early –stage Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108: 1011–1019.
952. Winogrodzka A et al. [123I]beta-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:294–8.
953. Wittmann M, Pöppel E. Temporal mechanisms of the brain as fundamentals of communication—with special reference to music perception and performance. *Music Sci* 2000;3(1 suppl):13-28.
954. Wittmann M, van Wassenhove V, Craig AD, Paulus MP. The neural substrates of subjective time dilation. *Front Hum Neurosci* 2010;4:2.
955. Wittmann M. The inner sense of time: how the brain creates a representation of duration. *Nat Rev Neurosci* 2013;14(3):217-223.
956. Woods SP, Scott JC, Fields JA, Poquette A, Tröster AI. Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor. *Cogn Behav Neurol* 2008 Mar;21(1):28-33

957. Worth PF. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol* 2013;13:140-52
958. Wright CE, Harding GFA, Orwin A. Presenile dementia—the use of the flash and pattern VEP in diagnosis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984;57, 405–415.
959. Wurster I, Abaza A, Brockmann K, Liepelt-Scarfone I, Berg D. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study. *J Neurol.* 2014 May;261(5):884-8.
960. Yamanaka T, Ishii F, Umemura A et al. Temporary deterioration of executive function after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:347–51.
961. Yesavage J, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37–49.
962. Yoon JH, Kim M, Moon SY, Yong SW & Hong JM. Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015;355, 174–179.
963. Yoon JH, Lee JE, Yong SW, Moon SY, Lee PH: The Mild Cognitive Impairment Stage of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease A Comparison of Cognitive Profiles. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:151-155.
964. Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4- phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1993;32:315–321.
965. Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:228–233.

966. Yılmaz S, Karalý E, Tokmak A, Güçlü E, Koçer A, Oztürk O. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*, 2009;266, 669–671. doi:10.1007/s00405-009-0933-8
967. Zec RF, Landreth ES, Fritz S et al. A comparison of phonemic, semantic, and alternating word fluency in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1999;14:255–264.
968. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS et al. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:193–210
969. Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm* 2004;111:1287–301.
970. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W et al. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biol Psychiatry* 2012;71:611–7.
971. Zoppelt D, Koch B, Schwarz M et al. Involvement of the mediodorsal thalamic nucleus in mediating recollection and familiarity. *Neuropsychologia* 2003;41:1160–70
972. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26:41–46.
973. Zweig RM, Whitehouse PJ, Casanova MF, Walker LC, Jankel WR, Price DL. Loss of pedunclopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1987;22:18–25.

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank клинични диагностични критерии (Hughes, 1992)

Стъпка 1: Диагностика на Паркинсоновия синдром:

* Брадикинезия (забавеност на инициацията на волевите движения с прогресивна редуция на скоростта и амплитудата на повтарящи се движения)

* Плюс поне един от следните симптоми:

- мускулна ригидност

- 4-6 Hz тремор в покой

- постурална нестабилност, която не е причинена от първична зрителна, вестибуларна, церебеларна или проприоцептивна дисфункция.

Стъпка 2: Изключващи критерии за болест на Паркинсон

* Анамнеза за повтарящи се инсулти със стъпкообразна прогресия на паркинсоновите черти

* Анамнеза за повтарящи се черепно-мозъчни травми

* Анамнеза за енцефалит

* Окулогирични кризи

* Невролептична терапия в началото на симптомите

* Повече от един засегнат роднина

* Продължителна ремисия

* Стриктно едностранни симптоми след 3-тата година

* Супрануклеарна погледна пареза

* Церебеларни симптоми

* Ранно тежко автономно засягане

* Ранна тежка деменция с нарушения в паметта, речта и праксиса

- * Патологичен рефлекс на Бабински
- * Наличие на мозъчен тумор или комуницираща хидроцефалия на КТ
- * Негативен отговор на големи дози от Леводопа (ако е изключена малабсорбция)
- * МРТР излагане

Стъпка 3: Подкрепящи проспективни критерии за болест на Паркинсон (три или повече се изискват за диагнозата дефинитивна болест на Паркинсон)

- * Едностранно начало
- * Наличие на тремор в покой
- * Прогресивен ход
- * Персистираща асиметрия, засягаща повече първоначално засегнатата страна
- * Отличен отговор (70-100%) на Леводопа
- * Тежка Леводопа-индуцирана хорей
- * Леводопа отговор за 5 и повече години
- * Клиничен отговор за 10 и повече години

MDS Task Force критерии за диагноза на деменция при болест на Паркинсон (Emre, 2007)

Черти на деменцията, асоциирана с болест на Паркинсон

I. Основни черти

1. Диагноза на болест на Паркинсон в съответствие с Queen Square Brain Bank criteria

2. Дементен синдром с подмолно начало и бавна прогресия, развиващ се в контекста на установена болест на Паркинсон и диагностициран посредством анамнеза, клинично и невропсихологично изследване. Този синдром се дефинира като:

- Нарушение в повече от една когнитивна област;
- Наличие на влошаване от преморбидно ниво;
- Дефицитите са достатъчно тежки, за да повлияят върху ежедневните дейности (социални, професионални или лична грижа), независимо от нарушенията, свързани с моторните и автономни симптоми.

II. Асоциирани клинични черти

1. Когнитивни черти:

- Внимание;
- Екзекутивни функции;
- Зрително-пространствени функции;
- Памет;
- Реч;

2. Поведенчески черти:

- Апатия;
- Промяна в личността и настроението, включваща депресивни черти и тревожност;
- Халюцинации;
- Налудности;
- Excessive daytime sleepiness

III. Черти, които не изключват диагнозата БП-Д, но я правят несигурна

- Едновременно наличие на други абнормности, които могат сами по себе си да причинят когнитивни нарушения, но не са преценени като причина за деменцията, например данни за съпътстващо мозъчно-съдово заболяване от невроизобразяващите изследвания.
- Неясен времеви интервал между развитието на моторните и когнитивни симптоми.

IV. Черти, които предполагат друго състояние или заболяване и чието наличие прави диагнозата БП-Д невъзможна за сигурно поставяне

- Когнитивни и поведенчески симптоми, които се появяват единствено в контекста на други състояния като:
 - 1) Остро настъпило объркване, дължащо се на:
 - а) Системно заболяване или абнормности;
 - б) Лекарствена интоксикация;
 - 2) Голям депресивен епизод съгласно DSM IV критериите
- Черти, съвместими с „Вероятна съдова деменция“ критерии - съгласно NINDS-AIREN.