

VILNIUS UNIVERSITY

RŪTA KALADYTĖ LOKOMINIENĖ

**COGNITIVE FUNCTIONS IN EARLY-STAGE PARKINSON'S
DISEASE ACCORDING TO COMPUTERISED TEST RESULTS,
THEIR RELATIONSHIP WITH BIOLOGICAL MARKERS AND
CLINICAL NON-COGNITIVE SYMPTOMS**

Summary of the Doctoral Dissertation

Biomedical Sciences, Medicine (06B)

Vilnius, 2014

Dissertation was performed at Vilnius University in 2006-2013.

Scientific supervisor:

Ph. D., Professor Valmantas Budrys (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Scientific consultant:

Ph. D., Professor Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Dissertation will be defended at the Scientific Council of Medical Sciences of Vilnius University:

Chairman: Ph. D., Professor Algirdas Utkus (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Members:

Ph. D., Professor Algirdas Juozulynas (Vilnius University, biomedical sciences, public health - 09 B)

Ph. D., Professor Diana Obelienienė (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Ph. D., Professor Nerija Vaičienė – Magistris (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Ph. D., Assoc. Professor Arūnas Germanavičius (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Opponents:

Ph. D., Professor Rima Nomeda Valevičienė (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06 B)

Ph. D., Professor Antanas Vaitkus (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine - 06 B)

The public defence of doctoral thesis will be held at the open meeting of the Scientific Council of Medical Sciences on February 28, 2014, at 12.00 PM in the conference hall of Vilnius University Hospital Santariškių klinikos.

Address: Santariškių str. 2, Vilnius, LT- 08661, Lithuania

The summary of the doctoral thesis was sent on January....., 2014

The doctoral thesis is available in the Library of Vilnius University.

Address: Universiteto str. 3, Vilnius, LT-01122, Lithuania

VILNIAUS UNIVERSITETAS

RŪTA KALADYTĖ LOKOMINIENĖ

**ANKSTYVA PARKINSONO LIGA SERGANČIŲJŲ PAŽINIMO
FUNKCIJOS REMIANTIS KOMPIUTERIZUOTAIS TESTAIS,
JŲ RYŠYS SU BIOLOGINIAIS ŽYMENIMIS IR KLINIKINIAIS
NEKOGNITYVINIAIS SIMPTOMAIS**

Daktaro disertacijos santrauka
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2006 - 2013 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina - 06 B)

Mokslinis konsultantas:

Prof. dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina - 06 B)

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas: prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Nariai:

prof. habil. dr. Algirdas Juozulynas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, visuomenės sveikata – 09B)

prof. dr. Diana Obelienienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Nerija Vaičienė – Magistris (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

doc. dr. Arūnas Germanavičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Oponentai:

prof. dr. Rima Nomeda Valevičienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Antanas Vaitkus (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslų krypties tarybos posėdyje

2014 m. vasario 28 d., 12 val., Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų konferencijų salėje, Santariškių 2, Vilnius, LT-08661.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2014 m. sausio _____,

Su disertacija galima susipažinti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

Adresas: Universiteto g. 3, LT-01122, Vilnius, Lietuva

ABBREVIATIONS

Abbreviation Definition of abbreviation

CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CGT	Cambridge Gambling Test
CRT	Choice Reaction Test
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GNT	Graded Naming Test
HAD	Hospital Anxiety and Depression scale
HY	modified Parkinson's disease scale according to Hoehn and Yahr
LDE	levodopa dose equivalent
MCI	mild cognitive impairment
MDS	Movement Disorders Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
OTS	One Touch Stockings of Cambridge Test
PAL	Paired Associates Learning Test
PD	Parkinson's disease
PD-CI	cognitive impairment associated with Parkinson's disease
PD-D	dementia associated with Parkinson's disease
PD-MCI	mild cognitive impairment associated with Parkinson's disease
PDQ39	Parkinson's Disease Quality of life questionnaire
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PFS	Parkinson's disease Fatigue Scale
Put/NC	<i>Putamen/Nucleus caudatus</i> ratio
RVP	Rapid Visual Processing Test
SN	<i>substantia nigra</i>
SPECT	single-photon emission computed tomography
SRM	Spatial Recognition Memory Test
SSP	Spatial Span Test
SWM	Spatial Working Memory Test
TCS	transcranial sonography
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

INTRODUCTION

Relevance of the study

Parkinson's disease (PD) is considered to be a multisystem degenerative disorder involving nigrostriatal dopaminergic and multiple extranigral brain areas as well as autonomic and peripheral nervous system, cholinergic and serotonergic nuclei. It affects about 1,4% of population older than 55 years; the incidence is lower among people younger than 40 years but grows up all over the world regarding to the prolongation of survival rates and modern methods of diagnostics and treatment. Population-based, longitudinal studies have shown about 10% of the patients with PD to develop dementia within a follow-up period of 3 years, a percentage further increasing to 20% in 5 years and up to 80% in 20 years of disease duration. But cognitive deterioration in PD receives more and more attention during past decade not only because it may predict progression to dementia.

Frontostriatal, amnesic or mixed-type mild cognitive disorder (MCI) is revealed in 55% of PD patients with disease duration longer than 3.5 years. Deficits in random motor generation, decline of psychomotor speed and attention have been reported in newly diagnosed PD. Though scientific research reveals executive, visuospatial and memory dysfunction in 25% *de novo* PD patients but usually they are not diagnosed in clinical practice. The diagnosis of PD is still based on the evaluation of the main motor symptoms (resting tremor, rigidity, bradykinesia, advanced-stage related postural instability) which are usually contributed to nigrostriatal degeneration but the margins of understanding pathogenesis of this complex disease during last decade are expanded in contribution to hypothesis by H.Braak. It is obvious that clinical evolution of motor symptoms is preceded by non-motor problems associated with extranigral deficits in 10 to 15 years. Today one of the most important objects of research is the earliest, premotor stage of PD considered to be associated with sleep, mood, autonomic and sensory dysfunction and, perhaps, with subtle deficits in planning, conceptualisation, working memory, external stimuli processing which progress to MCI or dementia in a subgroup

of patients. Though most frequent deficits of higher cognitive functioning, attention, concentration and memory in early-stage PD are well described, their pathophysiological mechanisms and impact factors are still investigated, clinical symptoms frequently seem heterogenous and relationship with dopaminergic dysfunction remains not strictly defined. According to the results of population-based clinical studies, cognitive disorders become more severe with the progress of PD but there is no solid opinion on their relationship with other clinical symptoms. Visuospatial dysfunction during mental rotation and visual recognition, conditional associative learning and verbal memory deficits that are observed in amnesic type of PD-MCI correlate with higher functional dependence and longer disease duration but do not show any straight relationship with dopaminergic dysfunction, and no influence of PD medication on these functions is observed. The interactions between cognition and fatigue, somnolence, depression, quality of night sleep are still a matter of further research. The most common type of cognitive disorder in early motor phase of PD is reported to be dysexecutive syndrome which is strongly associated and particularly caused by impaired allocation of attentional resource. Visuospatial orientation, memory and language are considered to be preserved long in the course of the disease. However, brain MRI reveals signs of degeneration not only in frontal but as well in temporal cortex even in premotor PD. PD-MCI is associated with regional glucose hypometabolism in temporoparietal areas during positron-emission tomography with fludeoxyglucose (18F-FDG). The establishment of transcriptomics, proteomics, metabolomics, new biochemical (α -synuclein, DJ-1), structural (TCS, MRI) and functional (SPECT, PET, fMRI) biological markers of PD encourages future investigations of their relationship to cognitive functions in PD in purpose of better understanding the pathological mechanisms, improving the diagnostic possibilities and searching for modern neuroprotective agents.

The clinical decision on start of treatment of PD should be made after thorough evaluation of both motor and cognitive symptoms as it is reported that patients on dopaminergic medication express improvement in mental flexibility, tonic alertness and working memory. Taking into account depression, anxiety, insomnia, restless legs

syndrome, REM (rapid eye movement sleep) behaviour disorder and PD specific fatigue, it is essential to evaluate the necessity of supplemental treatment of these problems and then compose an individual plan of cognitive rehabilitation. Progressive deterioration of executive functions, visuospatial orientation and memory is associated with increasing dependency in activities of daily living and PD-D is rated as an independent predictor of survival and quality of life. Though some authors declare that delicate cognitive decline does not correspond to the burden of disease but opponents state that instruments measuring quality of life are insensitive for these particular symptoms. The latest reports on quality of life in early-stage PD reveal the fundamental impact of non-motor symptoms with probable co-variance of cognition the particular trend being a matter of research.

Despite the growing interest to this problem during last decade the diagnostic criteria of PD-D have been proposed in 2007, and criteria of PD-MCI – in 2012 by Movement Disorders Society (MDS) Task Force Group with further refinement and validation still ongoing. Neuropsychological testing is most frequently performed in „paper-pencil“ form and the results of such testing depend on the subjective properties both of patient and investigator. Automated tests allow to evaluate cognition objectively, to define time precisely, to repeat testing in standard environment and most of them are culturally and linguistically neutral. It is easier to save and analyze such results as well as to insert them into patient's case history. There are no computerised tests which had been specialised to PD up to date. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) gives an opportunity to make individual set of tests for distinct objectives reflecting the five major cognitive domains. There are only sporadic clinical studies using CANTAB tests for examination of cognition in early-stage PD usually in mixed sets with „paper-pencil“ techniques or in a very distinct problems. For this reason we have decided to perform a research study on examination of cognition in early-stage PD by computerised CANTAB tests and have chosen 9 tests for different cognitive functions in order to evaluate their diagnostic properties and to propose practical recommendations on testing cognition in early-stage PD.

The aim of the study

To evaluate the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease without dementia using Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB Eclipse 3.0.0), to compare the obtained results with the data of control subjects, to determine the associations of the variables of cognitive testing with biological markers and clinical non-cognitive symptoms of Parkinson's disease.

Objectives

1. To examine attention, memory, visuospatial and executive functions of patients with early-stage Parkinson's disease without dementia using CANTAB Eclipse 3.0.0 and to compare the obtained results with the data of control subjects.
2. To investigate the relationship between the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease and the severity of disease measured by UPDRS score.
3. To evaluate the association of the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease with the echogenic properties of brainstem nigral substance examined by transcranial sonography.
4. To evaluate the association of the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease with the striatal binding of presynaptic dopamine transporter determined by single-photon emission computed tomography with I¹²³-FP-CIT.
5. To investigate the association of the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease with sleep, fatigue and demographic factors.
6. To evaluate the relationship between the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease and quality of life scores.
7. To analyze the diagnostic characteristics of particular computerised tests for evaluation of cognitive function in patients with early-stage Parkinson's disease.
8. To investigate the association of the cognitive functions of patients with the usage of medications for early-stage Parkinson's disease.

Scientific novelty

This study corresponds to the main trends of modern clinical research in PD-associated cognitive disorders. It has used a unique set of cognitive tests in PD and has examined their diagnostic properties. This scientific research contributes to the first doctoral dissertation in Lithuania where cognitive functions have been evaluated by computerised tests battery. The innovative approach has lead to construction of diagnostic model for early-stage PD according to the testing results of attention, working memory and behaviour strategy, evaluation of sleep quality in PDSS score and echogenic properties of brainstem nigral substance examined by transcranial sonography.

Principal statements for defence

1. The cognitive functions are impaired in the early stage of motor PD. The dominating cognitive profile of early-stage PD patients is described by disorders of attention, working memory and reaction time.
2. Disorders of attention, working memory and executive function in drug-naïve early-stage PD correlate with the severity of disease measured by UPDRS score.
3. The cognitive functions of early-stage PD patients are not associated with the size of an area of hyperechogenic brainstem nigral substance evaluated by transcranial sonography.
4. Working memory, visuospatial and executive functions of early-stage PD patients are associated with the striatal binding of presynaptic dopamine transporter determined by single-photon emission computed tomography with I¹²³-FP-CIT.
5. The clinical factors having impact on cognitive functions in early-stage PD patients are different from those that have impact on cognitive functions in control subjects.
6. The cognitive dysfunction of early-stage PD patients is associated with worse quality of life.

7. The computerised tests SSP, OTS, SRM evaluating attention, executive function and working memory diagnose the cognitive dysfunction of early-stage PD patients with the best accuracy.
8. The medications for early-stage Parkinson's disease have heterogenic impact on cognitive functions.

MATERIALS AND METHODS

1. Study population, inclusion and exclusion criteria

The study was performed at the Department of Neurology of Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos. The permission of Vilnius regional bioethical committee for this study No. 158200-02-459-134 has been received. 115 patients diagnosed with clinically probable early-stage PD who met inclusion criteria and did not have any of exclusion criteria and 42 control subjects matched by age, gender and duration of education who did not have previous diagnosis of PD, other neurodegenerative disorder or non-degenerative parkinsonism and met inclusion criteria 3-6 were recruited into the study.

Inclusion criteria:

1) diagnosis of clinically probable PD according to methodics of diagnostics and reimbursed treatment of PD and secondary parkinsonism approved by Ministry of Health of the Republic of Lithuania confirmed by Health Minister's act No.V-79; 2) severity of PD staged 1.0-2.5 according to Hoehn-Yahr staging; 3) normal consciousness (15 points according to Glasgow coma scale); 4) the score of minimental state examination (MMSE) 28-30 points; 5) the patient's consent to participate in the study and signed Informed consent form; 6) vision and audition sufficient for performing cognitive testing; 7) the dosage of medication for PD treatment stable for at least the last 12 weeks.

Exclusion criteria:

1) unmet at least one inclusion criterium; 2) dementia; 3) other neurological disorders which can cause cognitive impairment: CNS tumours, stroke, demyelinating diseases, epilepsy, infections, traumata, developmental defects; 4) clinically diagnosed severe

depressive disorder, psychosis, other primary psychiatric diseases (e.g., schizophrenia, bipolar affective disorder); 5) other underlying pathology which can cause cognitive dysfunction: alcohol, drugs or medication abuses; renal or hepatic insufficiency; intoxication with pesticides or heavy metals; 6) concomitant usage of medications which can affect cognitive or sleep profile: antipsychotics, cholinesterase inhibitors, memantine, nootropics, modafinil, sedatives or any other tranquilizers; 7) allergy to iodine, pregnancy and lactation as contraindication to SPECT; 8) age <30 years or >70 years.

2. Study methods

2.1. Clinical assessment

All the participants have been interviewed with the special study questionnaire, acquiring demographic, disease history, medication data, subjective complaints of memory and fatigue and undergone general clinical and neurological assessment, haematological and biochemical blood analysis. Patients with diagnosed early-stage PD were consulted by psychiatrist for excluding affective, psychotic, abuse or any other psychiatric disorders. The patients participating in the study were drug-naïve or the dosage of medication for PD treatment was stable for at least the last 12 weeks; the treatment decision was made by treating physician according to the standards of good clinical practice. The participation in the study did not affect patients's treatment strategy. All the participants fulfilled the questionnaires regarding to the quality of life (Parkinson's Disease Quality of life questionnaire-39, PDQ-39), fatigue (Parkinson's disease Fatigue assessment Scale, PFS), quality of sleep (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS), daytime somnolence (Epworth Sleepiness Scale, ESS), mood (Hospital Anxiety and Depression scale, HAD). The state of dependency was evaluated by Schwab-England scale of activities of daily living. The functional condition of PD patients was evaluated by Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS), stage of disease was stated according to Hoehn-Yahr staging. All participants were interviewed for obstipations, nicturia, complaints on smell and taste. The impact of dopaminergic treatment was calculated as levodopa dose equivalent (LDE) encountering the doses of all medication used according to formula: $LDE (mg) = \text{standard}$

release levodopa x 1 + controlled release levodopa x 0.75 + pramipexole x 67 + ropinirole x 16.67 + pergolide x 100 + cabergoline x 50 + levodopa/entacapone x 1.25 + rasagiline x 100 + amantadine x 1.

2.2. Assessment of cognitive functions with Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB. PD patients and controls have undergone specific neuropsychological testing of cognitive functions with Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB eclipse 3.0.0). The duration of testing of one subject was 120-150 min., performed at the same time in the first part of the day (since 9:00 AM to 13:00 PM), with physiological time-outs for 5-10 min. every 30 min., in the same isolated room. The investigator was the same during all assessments and gave the instructions of testing. The laptop computer with touch-sensitive screen and handset with two press buttons was used. The patient was seated in front of the screen to feel comfortable to touch it or press the buttons during testing. The cognitive battery was composed of 9 tests empirically chosen from CANTAB Eclipse 3.0.0: **1) Choice Reaction Time, CRT**, reflects intensity – sustained attention; outcome measures: mean correct latency (ms), CRTMecolat, total correct trials, CRTtocotr; **2) Rapid Visual Processing Test, RVP**, is a test of visual sustained attention with a small working memory component. Outcome measures: total hits, RVPTohit, mean latency (ms), RVPMelat, total correct rejections, RVPTocor, total false alarms, RVPTofal, total misses, RVPTomis; **3) One Touch Stockings of Cambridge, OTS**, reflects executive functions (decision-making and planning) and working memory; outcome measures: mean choices to correct, OTSMech, mean latency to correct (ms), OTSMelatco, mean latency to first choice (ms), OTSMelatch, problems solved on first choice, OTSProfir; **4) Paired Associates Learning test, PAL**, is a form of delayed response procedure (focused attention), which tests two different aspects of the ability to form visuospatial associations: a) the number of patterns placed correctly on the first presentation of each trial gives an index of “list memory”; b) the number of repeat, reminder presentations needed for the subject to learn all the associations provides a measure of “list learning”; outcome measures: first trial memory, PALfitrme, mean errors to success, PALMeer,

mean trials to success, PALMetr, stages completed, PALStage, stages completed on first trial, PALStfir, total errors adjusted, PALToerad, total trials adjusted, PALTotrad; **5) Graded Naming Test, GNT**, reflects semantic memory, recognition and naming; outcome measures: total correct answers, GNTToco, total errors, GNTToer; **6) Spatial Span, SSP**, measures the capacity of working memory and attention; outcome measures: span length, SSPSpan, total errors, SSPToerr, total usage errors, SSPTouser; **7) Spatial Recognition Memory, SRM**, is a test of spatial recognition memory in a 2-choice forced discrimination paradigm reflecting divided attention; outcome measures: mean correct latency (ms), SRMmecolat, number of correct answers, SRMconum; **8) Spatial Working Memory, SWM**, evaluates the ability to retain the spatial information and use it during tasks of working memory; outcome measures: between errors, SWMbeer (and SWMbeer in 4, 6, 8 boxes); double errors, SWMdoer (and SWMdoer in 4, 6, 8 boxes); mean time to first response (ms) – 4, 6, 8 boxes, SWMmtfi; mean time to last response (ms) – 4, 6, 8 boxes, SWMmrla; mean token-search preparation time (ms) – 4, 6, 8 boxes, SWMmtok; strategy, SWMstrat; total errors, SWMtoer (and SWMtoer in 4, 6, 8 boxes); within errors, SWMwer (and SWMwer in 4, 6, 8 boxes); **9) Cambridge Gambling Test, CGT**, reflects the ability of planning and decision-making in situations associated with risk, risk adjustment, impulsivity and self-control; outcome measures: delay aversion, CGTdelav, deliberation time (ms), CGTdelti, overall proportion bet, CGTovprb, quality of decision making, CGTqdema, risk adjustment, CGTriadj, risk taking, CGTritak.

2.3. Transcranial sonography of brainstem parenchyma, TCS, was performed with an ultrasound system equipped with a 2-2.75 MHz phased-array transducer (Logiq 6S; General Electrics) through the preauricular acoustic bone window in 75 (65.2%) PD patients and 40 (95.2%) controls. Outcome measures: appearance of the *substantia nigra*, SN (categorised normal or hyperechogenic) and measurement of the area (cm²) of SN. 11.3% of persons were echonegative.

2.4. Single-photon emission computed tomography, SPECT, with Datscan (I¹²³-FP-CIT), was performed in a subgroup of PD patients (N=36; 31.3%) according to standard protocol followed by quantitative and qualitative analysis of data. Main outcomes:

Putamen/Nucleus caudatus (Put/NC) ratio and qualitative evaluation of Datscan striatal binding.

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows (version 20.0) and Microsoft Excell softwares. Categorical variables are presented as frequency of distribution (absolute and percentage). Continuous variables are presented as the mean and standard deviation. Normality of distribution was evaluated by Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 50$) and Shapiro-Wilk ($n \leq 50$) tests. The comparison between two groups in respect to categorical variable was performed by means of chi-square (χ^2) or Fisher's exact test. When normal distribution of data was assumed the comparison between two groups in respect of continuous variable was performed by means of Student t-test for independent samples, in other cases – Mann-Whitney non-parametric test. Results of paired measurements obtained from TCS were compared by Student t-test for paired samples. Comparison between more than two groups in respect to interval or ordinal variable was performed by Kruskal-Wallis test. When hypothesis of equality of means was rejected, analysis of covariance was performed using Welch or Brown-Forsythe criterium. Bivariate analysis was performed using Pearson's (for normally distributed data) and Spearman's (for non-parametric data) correlation methods. The strength of correlation according to the value of correlation coefficient (r), respectively: ≥ 0.7 – very strong; ≥ 0.5 – strong; ≥ 0.3 – medium; ≥ 0.1 – weak. Linear regression models were constructed in order to determine the association between CANTAB test results and PD stage, motor and functional condition measured by UPDRS, PFS, HAD, PDSS, ESS, SN area, Put/NC, PDQ39. The selection of variables was performed by forward or enter stepwise methods with a critical p value set to 0.05. The strength of association according to the values of regression coefficient (R), respectively: ≥ 0.7 – very strong; ≥ 0.51 – strong; ≥ 0.36 – medium; ≥ 0.14 – weak. Simple and multiple regression analyses were performed in order to determine the most important variables describing the cognitive functions in early-stage PD. The discriminative characteristics of CANTAB tests and predicted probability of regression models were determined by ROC (Receiver operating characteristics) analysis. The cut-off score for

cognitive impairment at 1SD below the standard scores was used to determine the number of patients with abnormal test results taking into account all the principal outcome measures of each test. Significance threshold was set to 0.05 for all analyses.

RESULTS

1. Demographic and clinical characteristics of study population

157 subjects (82 (52.2%) females and 75 (47.8%) males) were included into the study; mean age 53.91 ± 9.45 years (ranges from 35 to 69 years), mean duration of education 15.26 ± 1.96 years (ranges from 7 to 18 years). 115 patients diagnosed with early-stage PD were recruited; mean age 54.57 ± 9.97 years, 55 (47.8%) males and 60 (52.2%) females. All the participants were functionally independent. The control group consisted of 42 age, gender and education matched subjects without any prior history of neurodegenerative or psychiatric diseases. MMSE results in both groups revealed no dementia (29-30 points). PD patients had more frequent subjective complaints of memory (42.6%) than controls (28.6%). Mean duration of PD was 12.64 ± 8.08 months since subjective start of symptoms, mean time since diagnosis of PD was 2.42 ± 3.39 months. 71 (61.7%) patient was diagnosed as 1.0 stage (unilateral PD), 13 (11.3%) – 1.5 stage, 31 (27%) – 2.0 stage of PD according to modified Hoehn-Yahr scale (generalized PD, N=44; 38.3%). The severity of disease measured by UPDRS score ranged from 4 to 39 points (mean 15.98 ± 9.82 points), mean UPDRS III (motor) subscore was 12.55 ± 8.28 points. 18 (40.9%) patients with generalized PD had dominating tremor, 22 (50%) had dominating rigidity and 4 (9.1%) had mixed motor subtype. Patients with unilateral PD had more frequent dominating tremor (44; 62%) than rigidity (27; 38%). Functional condition according to UPDRS was worse in early-stage generalized PD compared to unilateral (respectively, 24.05 ± 8.64 and 10.99 ± 6.71 points, $p=0,000$), bradykinesia and axial symptoms as well were worse in generalized PD. 67 (58.3%) patients did not take any medication for PD. 48 (41.7%) patients took medications for PD: 24 (respectively, 20.9%) pramipexole, 21 (18.3%) ropinirole, 15 (13%) amantadine, 12 (10.4%) rasagiline, 5 (4.3%) levodopa. Mean LDE was 145.18 ± 161.44 mg/p. Results of interview on fatigue,

somnolence, quality of life, sleep and mood in study subjects are presented in Table 1. The mean scores in PD group were worse but did not reach clinically significant fatigue (considered when PFS mean score/per one question is ≥ 3.3), depression and anxiety (considered when HAD, HADD, HADA scores are ≥ 11) or somnolence (considered when ESS score is ≥ 10). PDQ39 total score was significantly higher in early-stage PD group.

M±SD	PD group (N=115)	Controls (N=42)	P value	Unilateral PD (N=71)	Generalised PD (N=44)	P value
HAD	13,00±7,78	4,90±2,58	0,000**	11,75±7,55	15,05±7,80	0,026*
HADA	6,52±4,26	2,45±1,45	0,000**	6,04±3,93	7,30±4,69	0,126
HADD	6,40±4,03	2,45±1,59	0,000**	5,70±3,91	7,52±4,02	0,018*
ESS	5,97±4,48	2,71±2,34	0,000**	5,66±4,39	6,48±4,65	0,346
PFS	43,00±17,27	22,35±6,54	0,000**	38,80±16,23	49,80±16,91	0,001*
PDSS	107,48±27,04	139,07±8,22	0,000**	114,73±21,53	95,80±30,96	0,000**
PDQ39	39,82±25,49	16,52±8,68	0,000**	32,06±25,92	52,36±19,21	0,001*

Explanations: M±SD – mean ± standard deviation, PD – Parkinson’s disease, N – number, HAD – Hospital Anxiety and Depression scale, HADD – HAD depression subscale, HADA – HAD anxiety subscale, ESS – Epworth sleepiness scale, PFS – PD fatigue scale, * p<0,05, ** p<0,001

2. Results of cognitive testing by CANTAB

2.1. Choice Reaction Test, CRT. CRTMecolat was significantly longer in PD patients compared to controls (respectively, 409.37±134.64 ms and 340.66±68.32 ms, p=0.001). CRTtocotr was lower in PD group (99.29±0.71 and 99.61±0.49, p=0.001). The strongest association with PD group revealed by regression analysis was determined to CRTMecolat (Table 2). Generalized PD patients showed longer CRTMecolat than unilateral subgroup (445.80±137.93 and 401.94±129.33, p=0.001).

CRT outcome variables	Eta	Eta square	F	(df)	p value
CRTMecolat * PD group	0,246	0,060	9,971	1;155	0,002
CRTtocotr * PD group	0,213	0,045	7,350	1;155	0,007
CRTtointr * PD group	0,170	0,029	4,615	1;155	0,033

Abbreviations: PD- Parkinson’s disease, CRTmecolat – mean correct latency, CRTtocotr – total correct trials, CRTtointr – total incorrect trials

2.2. Rapid visual processing, RVP. PD patients were slower than controls while determining visual stimuli (RPMecolat, respectively, $493,57 \pm 191,64$ ms and $393,32 \pm 79,50$ ms, $p=0,000$), their RVPtohit was lower ($14,13 \pm 7,18$ and $20,90 \pm 5,55$, $p=0,000$). Unilateral untreated PD subgroup showed higher RVPMelat ($462,90 \pm 196,24$, $p=0,038$) and RVPtomis ($13,29 \pm 7,37$, $p=0,000$) and lower RVPtohit ($13,67 \pm 7,43$, $p=0,000$) and RVPtocor ($238,98 \pm 16,32$, $p=0,000$) than control subjects. The strongest association with PD group revealed by regression analysis was determined to RVPtocor (Table 3).

	Eta	Eta square	F	(df)	p value
RVPtocor * PD group	0,443	0,196	37,805	1;155	0,000
RVPprhit * PD group	0,422	0,178	33,639	1;155	0,000
RVPtomis * PD group	0,417	0,174	32,600	1;155	0,000
RVPtohit * PD group	0,406	0,165	30,655	1;155	0,000
RVPMelat * PD group	0,255	0,065	10,779	1;155	0,001
RVPprfal * PD group	0,159	0,025	4,021	1;155	0,047

Abbreviations: PD- Parkinson's disease, RVPMelat – mean correct latency, RVPtocor – total correct rejections, RVPtomis – total misses, RVPtohit – total hits, RVPprfal – probability of false alarm

2.3. One Touch Stockings of Cambridge, OTS. All outcome results of OTS were significantly worse in PD group compared to controls (Table 4), even in unilateral group, and OTSMelatco both with OTSMelatch were longer in generalized PD subgroup compared to unilateral patients (Table 5).

	Groups	N	Minimum value	Median	Mean	Standard deviation	Maximum value	P value
OTS Mech	PD	115	1,05	1,25	1,29	0,20	1,95	0,000
	Cntr	42	1,00	1,05	1,14	0,16	1,50	
OTS Melatco, ms	PD	115	6484,30	19520,70	23568,90	18787,04	89320,55	0,000
	Cntr	42	3669,40	7045,00	8926,48	5018,38	18380,70	
OTS Melatch, ms	PD	115	3587,75	13840,50	16636,57	12886,75	51210,25	0,000
	Cntr	42	3379,80	6858,00	7837,09	3525,80	16000,50	
OTS profir	PD	115	9,00	16,00	15,86	2,31	19,00	0,000
	Cntr	42	13,00	18,00	17,64	2,47	20,00	

Abbreviations: PD- Parkinson's disease, CI – confidence interval, Cntr – control group, N – number, OTSMech – mean choices to correct, OTSMelatco - mean correct latency, ms, OTSMelatch – mean latency to first choice, ms, OTSprofir – problems solved in first choice

TABLE 5. Paired comparisons of OTS test results in unilateral and generalized early-stage PD subgroups (CI 95%)						
	Lateralisation of PD motor symptoms	N	Mean	Standard deviation	P value*	P value**
OTSMech	unilateral PD	71	1,29	0,18	0,000	
	untreated unilateral PD	42	1,34	0,19	0,000	
	generalized PD	44	1,29	0,23		0,952
OTSMelatco, ms	unilateral PD	71	19071,24	13528,01	0,000	
	untreated unilateral PD	42	22252,26	15487,68	0,000	
	generalized PD	44	30826,50	23463,12		0,004
OTSMelatch, ms	unilateral PD	71	14302,87	13272,29	0,000	
	untreated unilateral PD	42	17498,04	15734,97	0,000	
	generalized PD	44	20402,31	11402,16		0,013
OTSprofir	unilateral PD	71	15,72	2,30	0,000	
	untreated unilateral PD	42	15,00	2,31	0,000	
	generalized PD	44	16,09	2,34		0,403
<p>Abbreviations: PD- Parkinson's disease, N – number, OTSMech – mean choices to correct, OTSMelatco - mean correct latency, ms, OTSMelatch – mean latency to first choice, ms, OTSprofir – problems solved in first choice, CI – confidence interval</p> <p>* p value obtained in T test comparing unilateral PD to controls with PFS, ESS, age, education chosen as control variables</p> <p>** p value obtained in T test comparing unilateral PD to generalized PD with PFS, ESS, age, education chosen as control variables</p>						

The strongest association with PD group revealed by regression analysis was determined to OTSMelatco though all the outcomes were significantly associated (Table 6).

TABLE 6. Regression analysis of association between OTS results and early-stage PD group					
	Eta	Eta square	F	(df)	p
OTSMech * PD group	0,331	0,110	19,124	1;156	0,000
OTSMelatco * PD group	0,371	0,138	24,773	1;156	0,000
OTSMelatch* PD group	0,330	0,109	18,992	1;156	0,000
OTSProfir * PD group	0,319	0,102	17,619	1;156	0,000
<p>Abbreviations: PD- Parkinson's disease, OTSMech – mean choices to correct, OTSMelatco - mean correct latency, ms, OTSMelatch – mean latency to first choice, ms, OTSprofir – problems solved in first choice</p>					

2.4. Paired Associates Learning Test, PAL. There was no difference in PAL stages completed between early-stage PD patients and controls but other PAL outcomes were

worse in PD group (Table 7). The analysis did not reveal any significant differences in PAL results between unilateral and generalized early-stage PD patients.

	Early-stage PD (N=115)				Control group (N=42)				P
	Mean	SD	Min.	Max.	Mean	SD	Min.	Max.	
PALfirme	15,81	3,85	8,00	24,00	20,38	3,29	13,00	26,00	0,000
PALMeer	3,26	2,16	0,75	12,17	1,37	1,60	0,00	5,86	0,000
PALMetr	2,16	0,76	1,25	5,00	1,48	0,43	1,00	2,57	0,000
PALstage	7,66	0,71	6,00	8,00	7,90	0,30	7,00	8,00	0,850
PALstfir	4,99	1,02	3,00	7,00	6,12	0,97	4,00	8,00	0,000
PALtoerad	34,17	33,50	6,00	143,00	10,43	11,19	2,00	41,00	0,000
PALtotrad	17,58	6,72	10,00	40,00	11,60	2,85	8,00	18,00	0,000

Abbreviations: PD- Parkinson's disease, N – number, SD – standard deviation, Min. – minimum value, Max. – maximum value, PALfirme- first trial memory, PALMeer- mean errors to success, PALMetr - mean trials to success, PALstage - stage obtained, PALstfir- stage obtained on first trial, PALtoerad – total errors adjusted, PALtotrad - total trials adjusted, CI – confidence interval

The strongest association with PD group revealed by regression analysis was determined to PALfirme and other outcomes were as well significantly associated, the weakest association being observed for the main outcome of PAL test – PALstage (Table 8).

	Eta	Eta square	F	(df)	p
PALfirme* PD group	0,482	0,233	47,029	1;156	0,000
PALMeer* PD group	0,384	0,147	26,734	1;156	0,000
PALMetr* PD group	0,401	0,161	29,662	1;156	0,000
PALstage* PD group	0,170	0,029	4,620	1;156	0,033
PALstfir* PD group	0,451	0,203	39,535	1;156	0,000
PALtoerad* PD group	0,340	0,115	20,201	1;156	0,000
PALtotrad* PD group	0,409	0,167	31,171	1;156	0,000

Abbreviations: PD- Parkinson's disease, PALfirme- first trial memory, PALMeer- mean errors to success, PALMetr - mean trials to success, PALstage - stage obtained, PALstfir- stage obtained on first trial, PALtoerad – total errors adjusted, PALtotrad - total trials adjusted

2.5. Graded naming Test, GNT. Number of correct answers was lower in early-stage PD group compared to controls (21,83±5,65 and 27,86±2,86, p=0,000), in untreated early-stage PD compared to controls (22,50±4,10, p=0,000) and in generalized PD compared to unilateral PD subgroup (19,98±7,14 and 22,97±4,15, p=0,014). According to the results of dispersion analysis GNTtoco's association with PD was medium (Eta=0,469).

2.6. Spatial Span, SSP. Span length in PD group was significantly shorter compared to

control ($4,41 \pm 1,38$ and $6,88 \pm 1,56$, $p=0,000$), the same difference being observed in comparison between generalized and unilateral early-stage PD subgroups (respectively, $3,91 \pm 0,96$ and $4,72 \pm 1,50$, $p=0,001$). Among all the CANTAB tests the strongest association with PD group revealed by regression analysis was determined to SSPSpan ($\text{Eta}=0,611$, $p=0,000$).

2.7. Spatial recognition memory, SRM. SRM mean correct latency was higher in PD group versus control ($2458,19 \pm 969,99$ ms and $1467,32 \pm 559,30$ ms, $p=0,000$) and SRM number of correct trials was significantly lower in PD group versus control ($15,68 \pm 1,49$ and $17,02 \pm 0,90$, $p=0,000$), the difference was significant between unilateral PD patients and control group (Table 9). According to the results of dispersion analysis SRM outcomes were significantly but medium associated to PD group (SRMmecolat $\text{Eta}=0,448$, $p=0,000$; SRMNumco $\text{Eta}=0,404$, $p=0,000$).

Variables	Unilateral PD (N=71)	Generalized PD (N=44)	Control group (N=42)	Untreated unilateral PD (N=42)
SRMmecolat, ms	2160,63±824,80	2938,33±1002,43 ($p=0,000^*$)	1467,32±559,30 ($p=0,000^*$)	2323,49±983,76 ($p=0,000^{**}$)
SRMconum	15,70±1,33	15,64±1,34 ($p=0,814^*$)	17,02±0,90 ($p=0,000^*$)	15,33±1,37 ($p=0,000^{**}$)
Abbreviations: PD- Parkinson's disease, N – number, SRMmecolat - mean correct latency, ms, SRMconum –number of correct trials, CI – confidence interval * p value obtained in T test comparing unilateral PD to controls with PFS, ESS, age, education chosen as control variables ** p value obtained in T test comparing untreated unilateral PD to generalized PD with PFS, ESS, age, education chosen as control variables				

2.8. Spatial Working Memory, SWM. PD patients made more within errors in all the stages (SWMwer, $p=0,009$), their total score of between errors (SWMbeer, $p=0,000$), double errors (SWMdoer, $p=0,046$) and total errors (SWMtoer, $p=0,000$) was higher than in control group and SWM strategy was worse ($p=0,007$). Results of regression analysis are presented in Table 10. Patients with unilateral PD, both treated and unmedicated, showed worse results of SWM even while controlled for PFS, ESS, age and duration of education. SWMmtok6 had the strongest association with severity of disease measured by

UPDRS score and stage of PD (adjusted R square = 0,138, p=0,000).

	Eta	Eta square	F	(df)	p value
SWMwer* PD group	0,283	0,080	19,744	1;156	0,018
SWMmlar8, ms * PD group	0,290	0,084	22,670	1;156	0,012
SWMmtok8, ms * PD group	0,263	0,069	18,152	1;156	0,030
SWMtoer * PD group	0,341	0,116	27,139	1;156	0,005

Abbreviations: PD - Parkinson's disease, SWMwer – within errors, SWMmlar8 – mean time to last reponse, 8 boxes, SWMmtok8 – mean token search time, 8 boxes, SWMtoer – total errors

2.9. Cambridge gambling test, CGT. CGT results in PD and control groups (Table 11) did not reveal impulse control disorder in PD group. PD patients were slower while choosing the colour and sum for bet. The association of CGT outcomes with PD group was medium for CGTdelti (Eta=0,356, Eta square=0,127) and weak for CGTriadj (Eta=0,289, Eta square=0,083) and CGTdelav (Eta=0,259, Eta square=0,067). We did not observe any significant association between CGT results and PD severity measured by stage and UPDRS.

	Early-stage PD (N=115)		Control group (N=42)		p value
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
CGTdelav	0,30	0,26	0,46	0,32	0,001
CGTdelti, ms	3256,75	1189,20	2283,40	983,73	0,000
CGTovprb	0,53	0,14	0,56	0,14	0,306
CGTqdema	0,91	0,12	0,89	0,16	0,399
CGTriadj	0,55	0,60	0,11	0,72	0,000
CGTritak	0,56	0,15	0,53	0,23	0,498

Abbreviations: PD- Parkinson's disease, N – number, CI – confidence interval, CGTdela – delay aversion, CGTdelti – deliberation time, CGTovpr – overall proportion bet, CGTqdema – duality of decision making, CGTriadj – risk adjustment, CGTritak – risk taking

3. Incidence of cognitive impairment in PD group. We used the cut-off score for cognitive impairment at 1SD below the standard scores and determined the number of patients with abnormal test results taking into account all the principal outcome measures of each test. The results of analysis are presented as Figure 1.

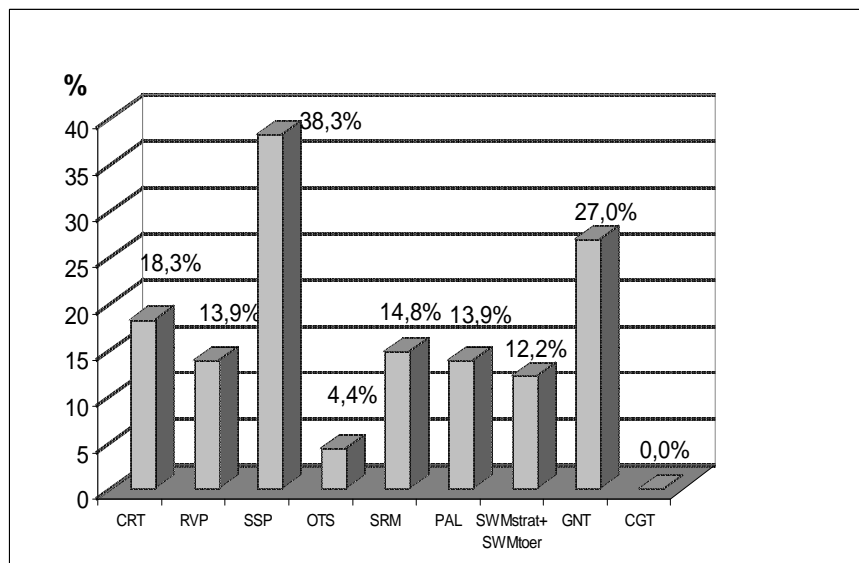


Figure 1. Incidence of abnormal cognitive tests results in early-stage PD patients compared to controls.

Following the MDS Task Force Guidelines of Diagnostic Criteria for MCI in PD (MovDisor, Vol.27, No.3, 2012), we pooled the abnormal results of two tests for one cognitive domain (except language as only GNT was used to evaluate language in this study) and found possible single-domain MCI in 27% of patients: attention and working memory (SSPSpan, SWMtoer, RVPtohit) 14%, visuospatial dysfunction (SRMNumco+SRMmecolat, SWMtoer) 7% and executive dysfunction (OTSprofir+OTSMech, CGTriadj, SWMmtfi6) in 6% of early-stage PD cases. Possible cortical (temporal) MCI was found in 6% according to PAL and GNT results.

4. Relationship between cognitive functions evaluated by CANTAB testing and clinical non-cognitive symptoms. The impact of demographic factors and clinical non-cognitive symptoms on cognitive functions in early-stage PD was revealed by linear regression analysis. Significant linear regression models for description of cognitive test results with adjusted R square >0,2 are presented in the Table 12 for PD group and Table 13 for control group. In patients' group there was an obvious association of attention, working memory, planning with functional (UPDRS total) and motor condition (UPDRS III). We did not observe any linear association between episodic memory (except PALfirme) and behaviour strategy in risky conditions with functional or motor condition

and stage of PD. Attention and behaviour strategy in planning and decision-making of early-stage PD patients was significantly associated with fatigue, working memory – with age and duration of education, episodic memory was more related to age, depression and sleep.

TABLE 12. Linear regression models demonstrating impact of clinical non-cognitive symptoms and demographic factors on cognitive functions evaluated by computerised testing in early-stage PD		
Variable	Model	R ²
RVPMelat	182.632-22.742 x ESS+PFS x 5.646	0.407
OTSMelatco	HAD x 1154.637-1430.714 xESS+3155.998 x UPDRS III+539.904 x Age, years-2221.833x UPDRS -16459.336	0.379
OTSMelatch	HAD x981.352-ESS x667.452+341.426 x Age, years+ UPDRS III x 348.632+PDSSx 127.711-28877.097	0.350
PALfirme	19.175-0.088 x UPDRS -PFS x0.087+ESS x 0.295	0.245
PALMeer	Age, yearsx0.065+HADx0.078-0.127xESS—0.524	0.201
PALMetr	0.823+0.22xAge, years+HADx0.034-ESSx0.055	0.265
PALStage	9.841-0.055xHAD+0.053xESS-0.019xAge, years-0.007xPDSS	0.380
PALtoerad	HADx1.748-2.820xESS+0.958xAge, years -23,988	0.332
PAL totrad	5.800+0.198xAge, years+0.324xHAD-0.540xESS	0.305
GNTtoco	4.277+1.310x Education, years -0.276xHAD+0.191xESS	0.379
SSPSpan	5.319+0.103x UPDRS III+ Education, years +0.74xESS-0.085xHAD-0.021xPDSS	0.414
SWMwer	-10.782+0.176xPFS+0.67xPDSS-0.269x ESS	0.358
Abbreviations: RVPMelat – mean latency, OTSMelatco - mean latency to correct, OTSMelatch - mean latency to first choice, PALfirme – first trial memory, PALMeer – mean errors to success, PALstage – PAL stage obtained, PALtoerad – total errors adjusted, PALtotrad – total trials adjusted, GNTtoco – total correct answers, SSPSpan – span length, SWMwer – within errors		

The most important factor associated with results of cognitive testing in control group was sleepiness, less impact of age and education being observed with least of fatigue and depression.

TABLE 13. Linear regression models demonstrating impact of clinical non-cognitive symptoms and demographic factors on cognitive functions evaluated by computerised testing in control group		
Variable	Model	R ²
CRTtococtr	96.963-ESSx0.147+ Education, years x0.174+PFSx0.018	0.597
PALfirme	14.430-ESSx0.774+ Education, years x0.528	0.316
PALstfir	0.797+ESSx0.149+PDSSx0.041	0.358
SWMdoer	3.131+PFS x 0.149+ESS x 0.474 - Education, years x 0.418	0.459
SWMwer	4.852+PFSx0.208+ESSx0.712- Education, years x0.606	0.423
CGTritak	ESS x 197.526+PDSS x 50.046-5212.670	0.215
CGTqdema	1.065-ESSx0.29-HADx0.020	0.269
Abbreviations: CRTtococtr - total correct trials, PALfirme – first trial memory, PALstfir – stage obtained on first trial, SWMdoer – double errors, SWMwer – within errors, CGTritak – risk taking, CGTqdema – quality of decision making		

5. Analysis of association between results of cognitive testing and biological markers of PD determined by imaging techniques

5.1. Analysis of association between results of cognitive testing and brainstem TCS results. Bilateral brainstem TCS was performed in 62 PD patients and 33 controls. The mean area of hyperechogenic SN was larger in PD group compared to controls (respectively, $0,26 \pm 0,10 \text{ cm}^2$ and $0,13 \pm 0,04 \text{ cm}^2$, $p=0,000$) and did not differ between unilateral and generalized disease. Mean area of hyperechogenic SN was larger in unilateral PD in the contralateral side to the dominating motor symptoms (Table 14).

	The side of dominating motor symptoms	N	Mean	St. deviation	p value
Mean SN hyperechogenic area, left, cm ²	Right	35	0,31	0,06	0,000**
	Left	32	0,28	0,05	
Mean SN hyperechogenic area, right, cm ²	Right	35	0,26	0,10	0,038*
	Left	32	0,30	0,05	

Explanation: PD – Parkinson’s disease, SN – *substantia nigra*, N – number, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

According to the results of binary logistic regression analysis diagnostic characteristics of mean SN hyperechogenic area for diagnosing early PD were following: sensitivity 90,4%, classification accuracy 90,4%, specificity – 35,7%. Results of ROC analysis are presented in Table 15.

	AUC	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Mean SN hyperechogenic area, cm ² ; diagnostic group – early PD	0,906	0,026	0,000	0,854	0,958
Mean SN hyperechogenic area, cm ² , left side; diagnostic group – early PD with dominant motor symptoms in the right	0,903	0,038	0,000	0,827	0,978

Explanation: PD – Parkinson’s disease, SN – *substantia nigra*, AUC – area under curve; ^aunder the nonparametric assumption; ^b null hypothesis: true area = 0,5

There was only one weak correlation between SN area and CANTAB results (OTS mean latency to correct, $r=-0,189$, $p=0,043$). Subjects were divided into two subgroups

according to the mean SN hyperechogenic area with cut-off value of $> 0,2 \text{ cm}^2$ and comparison of cognitive testing results between subgroups controlling for UPDRS, PDSS, HAD, HADD was performed. Patients with mean SN area $> 0,2 \text{ cm}^2$ showed worse results in RVPtoco ($p=0,031$), RVPprfal ($p=0,049$), OTSMelatco ($p=0,007$), OTSprofir ($p=0,003$), OTSMech ($p=0,000$), PALstage ($p=0,000$), PALstfir ($p=0,004$), PALtoerad ($p=0,004$), SSPMistatt ($p=0,001$), SWMbeer ($p=0,000$), SWMtoer ($p=0,000$). By means of linear regression with CANTAB test outcome as dependent variable and mean SN hyperechogenic area as independent variable two models were constructed (for SRMmecolat and CGTriadj) but adjusted R square was $<0,1$.

5.2. Analysis of association between results of cognitive testing and SPECT with Datscan. SPECT was performed in 36 patients, unilateral PD in 21 (58,3%) and generalized in 15 (41,7%). Pathological pattern of distribution of I^{123} -FP-CIT with asymmetry and decreased intake in putaminal area was revealed in all the patients. Mean *Putamen/Nucleus Caudatus ratio* (PutNC) was $0,67 \pm 0,11$ and was lower in generalized PD compared to unilateral ($0,62 \pm 0,10$ and $0,70 \pm 0,10$, $p=0,021$). There was a significant correlation between Put/NC and SSPSpan ($r=0,576$, $p=0,000$), SSPMistatt ($r=-0,421$, $p=0,002$), SWMbeer ($r=-0,374$, $p=0,008$), SWMtoer ($r=-0,348$, $p=0,013$), SWMmtfi6 ($r=0,407$, $p=0,003$). Binding of Datscan in Putamen contralateral to the side of dominating motor symptoms correlated with CRTMecolat ($r=0,322$, $p=0,024$), RVPMelat ($r=0,521$, $p=0,000$), RVPtohit ($r=0,364$, $p=0,010$), RVPtomis ($r=0,361$, $p=0,001$). By means of linear regression with CANTAB test outcome as dependent variable and Put/NC ratio as independent variable six models were constructed (presented in Table 16).

TABLE 16. Linear regression models predicting impact of Put/NC ratio on results of cognitive tests	
Linear regression models	R ²
SSPSpan = $7,492 \times \text{Put/NC} - 0,773$	0,364
SSPMistatt = $2,504 - 1,425 \times \text{Put/NC}$	0,173
SRMMecolat = $5279,754 - 3975,239 \times \text{Put/NC}$	0,161
OTSMelatco = $34350,926 - 24344,453 \times \text{Put/NC}$	0,093
OTSMelatch = $23482,917 - 16679,852 \times \text{Put/NC}$	0,091
SWMbeer = $74,273 - 51,162 \times \text{Put/NC}$	0,064
Abbreviations: SSPSpan – span length, SSPMistatt – mistakes per one trial, SRMMecolat – mean correct latency, OTSMelatco – mean latency to correct, OTSMelatch – mean latency to first choice, SWMbeer – between errors	

The best descriptive characteristics of Put/NC ratio have been observed for SSPSpan, SSPMistatt and SRMmecolat.

5.3. Analysis of association between results of cognitive testing, SN hyperechogenic area and Put/NC ratio. By means of linear regression with CANTAB test outcome associated with one of biological markers during previous analysis as dependent variable and Put/NC ratio together with SN hyperechogenic area as independent variables one stable model was constructed with adjusted R square=0,241. Model's summary:

SRMMecolat=4407,428 - 3907,321 x Put/NC + 3091,934 x SN area.

6. Analysis of relationship between results of cognitive testing and medications for PD. Attention. PD patients treated with dopaminergic medication showed lower CRTMecolat than untreated PD subgroup (359,19±87,76 ms and 445,33±150,61 ms, p=0,000) and higher CRTtocotr (99,46±0,68 and 99,18±0,72, p=0,038), longer SSPSpan (4,92±1,58 and 4,04±1,08, p=0,001), without any difference in SSP errors. CRTtocotr was lower in ropinirole subgroup compared to pramipexole (99,09±0,76 and 99,74±0,72, p=0,002). CRTMecolat was lower in amantadine subgroup compared to dopaminergic medication monotherapy (307,15±38,44 ms, p=0,000) and CRTtocotr optimal (p=0,000). SSP span length did not differ in subgroups taking amantadine and rasagiline. **Executive function.** All principal outcome measures of OTS and CGTritadj were better in patients on dopaminergic medications. Amantadine was associated with better self-control than dopaminergic monotherapy subgroup (CGTovpr 0,46±0,10 and 0,57±0,53, p=0,006). **Working and episodic memory.** Patients on medication made less mistakes and showed lower latency. SWMbeer and SWMtoer correlated with LDE (r=0,462, p=0,001; r=0,388, p=0,007), SWMwer and SWMdoer correlated with pramipexole dose (r=0,537, p=0,000; r=0,553, p=0,000). Patients on medication reached the higher PAL stage (PALstage 7,87±0,68 and 7,42±0,86, p=0,020) and needed less trials to success (PALMetr 2,00±0,49 and 2,28±0,90, p=0,034). **Visuospatial orientation.** SRMConum was higher in patients on dopaminergic medication compared to untreated (respectively, 16,10±1,52 and 15,34±1,40, p=0,009), and higher in subgroups on amantadine and rasagiline while

compared to dopaminergic monotherapy but SRMMecolat did not differ in treatment groups. There was a correlation of medium strength between SRMNumco and LDE, doses of ropinirole and amantadine. **Semantic memory.** GNT results did not differ in treatment groups.

7. Diagnostic value of computerized testing of cognitive functions in early-stage PD.

Binary logistic regression analysis was performed in order to determine the diagnostic value of computerised test results in examining cognitive functions of early-stage PD patients, diagnosing early-stage PD and differentiating generalized PD from unilateral. Variables for further ROC analysis were selected according to significant odds ratio. The best discriminative characteristics were established for OTSMelatco (AUC 0,865 (0,803;0,927), SSPSpan (AUC 0,864 (0,804;0,923), GNTtoco (AUC 0,825 (0,756;0,895), PALMetr (AUC 0,819 (0,740;0,899), PALFirme (AUC 0,815 (0,732;0,899), SRMMecolat (AUC 0,809 (0,733;0,885), SRMnumco (AUC 0,801 (0,702;0,864). Linear regression models are presented in Table 17. Results of ROC analysis for the best fitting model ($6,898 - 1,053 \times \text{SSPSpan}$; OR 0,154 (0,112;0,178)) are presented as Figure 2.

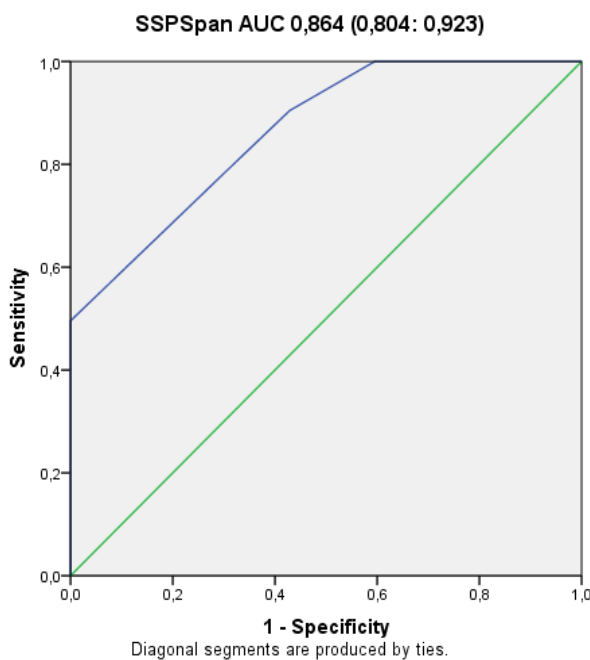


Figure 2. Discriminative properties of SSPSpan revealed by ROC analysis

TABLE 17. Diagnostic properties of computerised testing of cognitive functions in early-stage PD				
Linear Regression Model: dependent variable – PD group	Classification accuracy	Sensitivity	Specificity	Nagelkerke R²
6,898 – 1,053 x SSPSpan	84,1%,	90,4%,	57,1%	0,495
9,664 – 0,339 x GNTtoco	80,3%	89,6%	54,8%	0,375
2,586 x PALMetr – 3,450	79,7%	96,5%	33,3%	0,317
7,561 - 0,359 x PALfirme	80,9%	98,3%	33,3%	0,345
0,002 x SRMMecolat – 2,963	80,9%	93,0%	47,6%	0,379
8,994 – 1,424 x PALstfir	79,0%	98,3%,	26,2%	0,324
6,289 x OTSMech – 6,519	82,8%	100%	26,2%	0,203
7,329 – 0,379 x OTSprofir	81,5%	100%	31,0%	0,162
Abbreviations: SSPSpan – span length, GNTtoco – total correct answers, PALMetr – mean trials to success, SRMMecolat – mean correct latency, PALstfir – stage on first trial, OTSMech – mean choices to correct, OTSprofir – problems solved on first choice				

Complex diagnostic models of early-stage PD. Searching for higher specificity binary logistic regression was performed with more variables in order to compose a set of cognitive tests with best diagnostic properties for description of early-stage PD. The variables were introduced in regression by forward and enter stepwise methods and models of binary logistic regression were constructed where independent variable was PD (group01, were 0 – control group, 1 – PD) and covariates – cognitive tests outcomes and/or noncognitive clinical factors (PDSS, ESS, PFS, HAD), age, duration of education, SN hyperechogenic area.

Three models were constructed:

1. **Model „Tests/PD”** includes 4 cognitive tests variables:

$\ln(\hat{P}(\text{group}=\text{PD})/\hat{P}(\text{group}=\text{control}))=1,379 \times \text{CGTriadj}-0,686 \times \text{SRMconum}-0,970 \times \text{SSPSpan}-0,204 \times \text{PALfitrme}+21,017$

Model summary: chi-square =96,337; p=0,000, Hosmer-Lemeshow chi-square =30,894; p=0,705. Nagelkerke R square =0,668. Cox and Snell R square = 0,459.

ROC analysis of the model „Tests/PD” for predicted probability of PD is presented as Figure 3, results are summarised in Table 18.

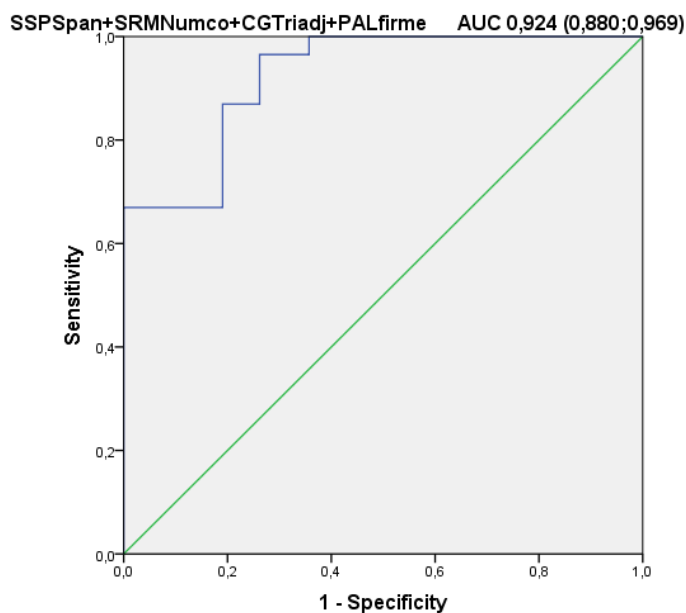


Figure 3. Results of model's „Tests/PD” ROC analysis for predicted probability of PD

TABLE 18. Results of model's „Tests/PD” ROC analysis for predicted probability of PD						
AUC (95% CI)	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Youden's index
0,924 (0,880;0,969)	0,023	0,000	96,5%	64,3%	87,9%	0,608
Explanation: AUC – area under curve; ^a under the nonparametric assumption; ^b null hypothesis: true area = 0,5						

2. Model „Tests+PDSS/PD” includes 2 cognitive tests variables and PDSS score:

$$\ln \left(\frac{\hat{P}(\text{group}=\text{PD})}{\hat{P}(\text{group}=\text{control})} \right) = 22,826 \times \text{CGTqdema} - 2,759 \times \text{SSPSpan} - 0,509 \times \text{PDSS} + 62,608$$

Model summary: chi-square = 152,219; p=0,000, chi-square = 50,739; p=0,395. Nagelkerke R square = 0,904. Cox and Snell R square = 0,621.

ROC analysis of model ”Tests+PDSS/PD” for predicted probability of PD is presented as Figure 4, results are summarised in Table 19.

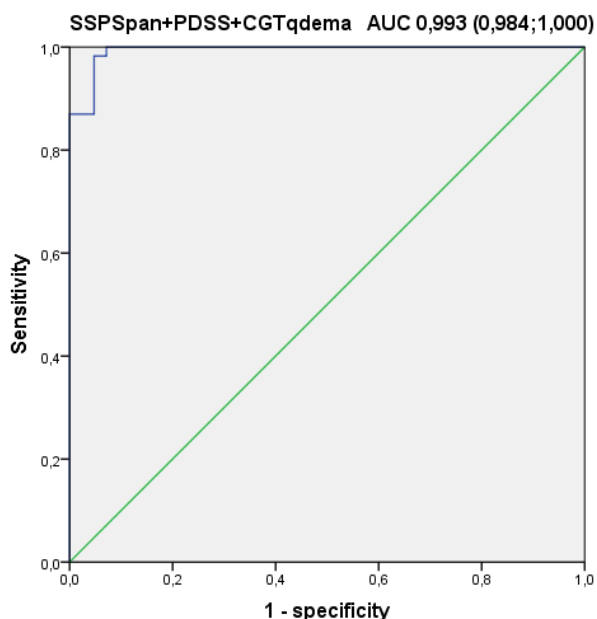


Figure 4. Results of model's „Tests+PDSS/PD” ROC analysis for predicted probability of PD

AUC (95% CI)	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Youden's index
0,993 (0,984;1,000)	0,023	0,000	98,3%	92,9%	96,8%	0,912
Explanation: AUC – area under curve; ^a under the nonparametric assumption; ^b null hypothesis: true area = 0,5						

3. **Model „Tests+PDSS+SNarea /PD”** includes 2 cognitive tests variables, PDSS score and size of SN hyperechogenic area:

$$\ln (\hat{P}(\text{group}=\text{PD}) / \hat{P}(\text{group}=\text{control})) = 16,406 \times \text{CGTqdema} - 2,117 \times \text{SSPSpan} - 0,412 \times \text{PDSS} + 16,454 \times \text{SNarea} + 48,722,$$

Model summary: chi-square=161,219; p<0,000, Hosmer-Lemeshow chi-square =1,025; p= 0,998. Nagelkerke R square= 0,934. Cox and Snell R square = 0,642.

ROC analysis of model ”Tests+PDSS+Snarea/PD” for predicted probability of PD is presented as Figure 5, results are summarised in Table 20.

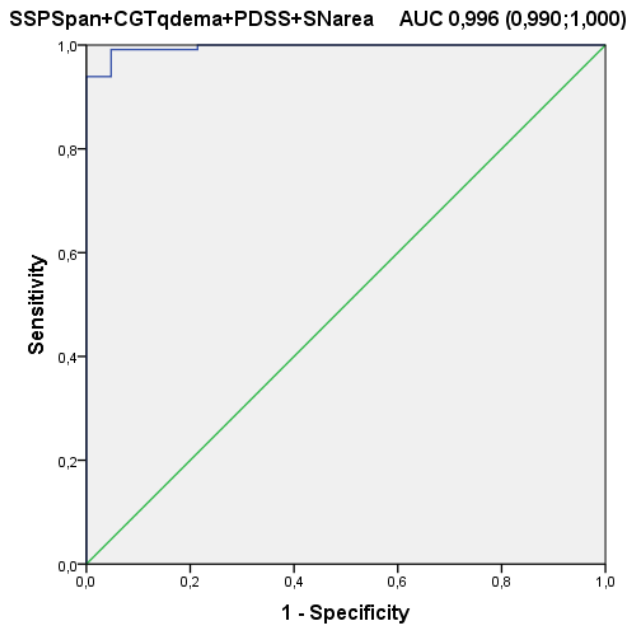


Figure 5. Results of model's „Tests+PDSS+SNarea/PD” ROC analysis for predicted probability of PD

TABLE 20. Results of model's „Tests+PDSS+SNarea/PD” ROC analysis for predicted probability of PD						
AUC (95% CI)	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Youden's index
0,996 (0,990;1,000)	0,003	0,000	99,1%	95,2%	98,1%	0,972
Explanation: AUC – area under curve; ^a under the nonparametric assumption; ^b null hypothesis: true area = 0,5						

According to the results of logistic regression analysis, set of SSP and CGT tests together with evaluation of SN hyperechogenic area by TCS and sleep quality by PDSS classifies PD patients and controls with 98.1% accuracy.

According to the results of regression analysis for diagnostic group of generalized PD no cognitive tests can be reliably suggested for differentiation between unilateral and early-generalized PD.

8. Relationship of cognitive functions and quality of life assessed by PDQ39 in early PD. Linear regression models were constructed analysing the impact of cognitive functions on quality of life measured by PDQ39 where independent variables were cognitive tests results. The main results are presented in Table 21.

TABLE 21. Linear regression models predicting impact of results of cognitive tests on quality of life measured by PDQ39			
Early-stage PD (N=115)		Control group (N=42)	
PDQ39=	R²	PDQ39=	R²
83,756-2,013xGNTtoco	0,199	0,058xCRTMecolat-3,403	0,212
14,131+48,165xCGTovpr	0,070	17,029-4,439XCGTriadj	0,134
109,171-4,423xSRMNumco	0,067	15,486+435,675xRVPprfal	0,108
15,968+42,459xCGTritak	0,062		
51,926-23,130xRVPprhit	0,058		
23,101+0,005xCGTdeli	0,057		
45,246-9,935xCGTriadj	0,056		
51,926-23,130xPALstage	0,055		
Explanations: R ² - adjusted R square, PD – Parkinson’s disease, GNTtoco – total correct, CGTovpr – overall proportion bet, SRMNumco number correct, CGTritak – risk taking, RVPprhit – probability of hit, CGTdeli – deliberation time, CGTriadj – risk adjustment, PALstage – stage obtained, CRTMecolat – mean correct latency, RVPprfal – probability of false alarm			

Predicted probability for quality of life in early-stage PD according to computerised cognitive tests results and clinical non-cognitive symptoms. Multiple regression analysis was used to identify the prognostic value of cognitive functions in early-stage PD in context of other clinical symptoms and factors where PDQ39 score was considered to be dependent variable and independent variables: age, duration of education, gender, HAD, PDSS, ESS, PFS, PD duration, UPDRS III score, tremor (UPDRS 20), bradykinesia (UPDRS 23-26 + 31), rigidity (UPDRS 22), axial symptoms (UPDRS 5+7+14), non-motor symptoms - sensory symptoms (according to UPDRS 17+2, with 1 point for anosmia/hyposmia and 1 point for gustatory disorder), constipations, nicturia, dopaminergic medication, LDE, mean SN hyperechogenic area and its cut-off value >0,2 cm² and principal outcome measures of CANTAB tests. Variable was included into regression if p value was < 0,05. The summary of final version of model of predicted probability for quality of life in early-stage PD according to computerised cognitive tests results is presented below:

PDQ39= 142,315 + 2,469 x HAD – 5,697 x SRMNumco - 9,351 x PALstage + 11,588 x PL stage HY + 3,440 x (UPDRS 17+2) + 0,503 x SWMstrat -8,540 x CGTriadj - 1,900 x SSPSpan+39,130 x CGTovpr + 4,612 x UPDRS 20 - 2,014 x duration of education – 6,257 x dopaminergic treatment.

Model's adjusted R square=0,934. The main factors predicting quality of life in early-stage PD are depression and anxiety, working memory, stage of disease, sensory symptoms, attention, risk adjustment, tremor, duration of education and dopaminergic treatment.

CONCLUSIONS

1. The cognitive dysfunction of patients with Parkinson's disease according to computerised tests results and comparison to control subjects is observed in the early motor stage of the disease. The dominating cognitive profile of early-stage Parkinson's disease is described by disorders of attention, working memory and reaction time.
2. Disorders of attention, working memory and executive function in drug-naïve early-stage Parkinson's disease patients correlate with the severity of disease measured by Hoehn-Yahr stage, functional condition and burden of motor symptoms. Results of episodic, semantic memory and behaviour strategy in conditions associated with risk taking do not have straight association with the severity of the disease.
3. There is no linear association between the cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease and the size of area of hyperechogenic brainstem nigral substance evaluated by transcranial sonography. Patients with mean area of nigral substance $> 0.2 \text{ cm}^2$ have worse sustained and divided attention, working and episodic memory, slower planning and decision-making.
4. Working memory, visuospatial function, timing, cognitive speed and sustained attention of patients with early-stage Parkinson's disease are associated with the striatal binding of presynaptic dopamine transporter determined by single-photon emission computed tomography. The decrease of striatal dopaminergic reserve correlates with impulsivity. Attention disorder in the earliest stage of Parkinson's disease is associated with decreased presynaptic dopamine transporter concentration in putamen at the contralateral side to dominating motor symptoms. Semantic and

episodic memory is not related to the striatal concentration of presynaptic dopamine transporter.

5. The main clinical factors having impact on cognitive functions in early-stage Parkinson's disease are fatigue for attention and behaviour strategy, age and education for working memory, depression and sleep disorders for episodic memory. Cognitive functions in control subjects according to computerised tests are mostly associated with age, duration of education and sleepiness.
6. The cognitive dysfunction in early-stage Parkinson's disease is associated with worse quality of life. Specific cognitive risk factors in Parkinson's disease are disturbances of semantic memory, behaviour strategy, visuospatial orientation, attention and risk adjustment. The best predictors of quality of life in early-stage Parkinson's disease are cognitive functions, depression, sensory symptoms, tremor and stage of the disease.
7. The tests of computerised battery used in this work are suitable for evaluation of cognitive functions of patients with early-stage Parkinson's disease. The best diagnostic accuracy is established for computerised tests representing attention, executive function, working, semantic and episodic memory. The diagnostic value of computerised cognitive testing is increased by evaluation of hyperechogenic nigral substance area on transcranial sonography and sleep quality with Parkinson's disease sleep scale.
8. The medications for early-stage Parkinson's disease have heterogenic impact on cognitive functions. Patients on dopaminergic treatment have better visuospatial function, planning and decision-making. Patients on amantadine have better sustained and focused attention and decrease of reaction time. There is no association between the results of semantic memory and medications for early-stage Parkinson's disease.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. It is recommended to examine cognitive functions, especially attention, working memory, visuospatial and executive functions while diagnosing early-stage Parkinson's disease because they are impaired in the early motor stage being an independent indicator of severity of disease.
2. According to our results, MMSE is not sensitive for early-stage cognitive impairment in Parkinson's disease so it is recommended to test attention, executive function and memory what has been made with SSP, SRM, OTS, GNT, PAL tests in our study.
3. It is recommended to perform cognitive testing with SSP, SRM, PAL, CGT together with evaluation of nigral substance on transcranial sonography and sleep quality by PDSS when diagnosing early-stage Parkinson's disease.
4. The evaluation of fatigue, depression, anxiety and somnolence should be performed before testing the cognitive functions.
5. In order to improve the diagnostics of Parkinson's disease-associated cognitive impairment it is recommended to translate into Lithuanian and validate global cognitive assessment scales approved for Parkinson's disease and established criteria of Parkinson's disease-associated mild cognitive impairment.
6. CANTAB tests OTS, SRM, CGT, SSP are suitable for monitoring of treatment effectiveness in early-stage Parkinson's disease.

LIST OF PUBLICATIONS

1. Kaladytė Lokominienė R., Vajauskas D., Sakalauskaitė E. Ioflupane I-123 radionuklidinės kompiuterinės tomografijos vaizdinimo taikymo galimybės ekstrapiramidinių sutrikimų ir demencijų diferencinėje diagnostikoje. Neurologijos seminarai 2011; 15(50): 253-260.
2. Kaladytė Lokominienė R., Budrys V., Audronytė E. Miego sutrikimai Parkinsono ligos metu. Neurologijos seminarai 2012; 16(54): 311-318.
3. Kaladytė Lokominienė R., Budrys V., Jatužis D. Ankstyva Parkinsono liga be demencijos sergančių asmenų dėmesys remiantis kompiuterizuoto pasirinkimo reakcijos laiko testo rezultatais. Gerontologija 2013; 14(4): 197-208.

ABSTRACTS

1. Kaladytė Lokominienė R. Early cognitive impairment in Parkinson's disease. Abstract of oral presentation. 5th Baltic Congress of Neurology; Riga, Latvia, 2006.
2. Kaladytė Lokominienė R. Psychiatric and sleep disorders in Parkinson's disease. Abstract of oral presentation. 7th Baltic Congress of Neurology; Tartu, Estonia, 2012.
3. Kaladytė Lokominienė R., Budrys V., Audronytė E. Fatigue in Parkinson's disease. Abstract of poster presentation. Congress of European Federation of Neurological Societies, Stockholm, Sweden, 2012.
4. Kaladytė Lokominienė R. Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostika (Diagnosis of early-stage Parkinson's disease). Abstract of oral presentation. Conference of Lithuanian Neurological Association, Klaipėda, Lithuania, 2012.

PRESENTATIONS

1. Early Cognitive Impairment in Parkinson's disease. Oral presentation. Vth Baltic Congress of Neurology; Riga, Latvia, 2006.
2. Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostikos ir gydymo ypatumai (Diagnosis and treatment of early-stage Parkinson's disease). Continuum lectures. Conference of Lithuanian Neurological Association, regional societies. Vilnius, Klaipėda, Panevėžys, Utena, Šiauliai, Lithuania, 2011.
3. Psychiatric and sleep disorders in Parkinson's disease. Oral presentation. VIIth Baltic Congress of Neurology; Tartu, Estonia, 2012.
4. Parkinsono liga ir pažinimo funkcijos (Parkinson's disease and cognitive functions). Xth summer school of Lithuanian Neurological Association, Trakai, Lithuania, 2012.
5. Kognityviniai sutrikimai sergant ankstyva Parkinsono liga (Cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease). Conference of Vilnius Neurological Society, Vilnius, 2012.
6. Miego sutrikimai Parkinsono ligos metu (Sleep disorders in Parkinson's disease). Conference of Vilnius Neurological Society, Vilnius, 2012.
7. R. Kaladytė Lokominienė, V. Budrys, E. Audronytė. Fatigue in Parkinson's disease. Poster presentation. Congress of European Federation of Neurological Societies, Stockholm, Sweden, 2012.
8. Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostika (Diagnosis of early-stage Parkinson's disease). Conference of Lithuanian Neurological Association, Klaipėda, Lithuania, 2012.
9. Pažinimo sutrikimai Parkinsono ligos metu (Cognitive impairment in Parkinson's disease). Conference of Kaunas Neurological Society, Kaunas, 2012.

BRIEF INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

1991-1997 Studies of Medicine at the faculty of Medicine, Vilnius University

1997-1998 Fellowship in General Medicine, Vilnius University

1998-2000 Fellowship in Internal Medicine, Vilnius University

2000-2002 Fellowship in Neurology, Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos

2002-present Neurologist at Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Department of Neurology

2002-2007 Assistant lecturer at Vilnius University, Clinics of Neurology and Neurosurgery

2007-present Lecturer at Vilnius University, Clinics of Neurology and Neurosurgery

2002-present Member of Lithuanian Neurological Association, Lithuanian Stroke Association, European Federation of Neurological Societies, World Federation of Neurology

2011-2013 Member of Movement Disorders Society

2006-2013 Representative of Lithuanian Neurological Association in movement disorders panel of European Federation of Neurological Societies

2003 week course of neurology in Salzburg-Cornell seminars (Salzburg, Austria)

2003 week course in Academy of young neurologists organized by European Federation of Neurological Societies (Stare Splavy, Czech Republic)

2005-2006 training courses of evidence-based neurology organized by Cochrane Neurological Network in epilepsy (London, UK), Parkinson's disease (Lisabon, Portugal), multiple sclerosis (Madrid, Spain), stroke (Perugia, Italy)

2011, 2013 training courses of movement disorders organized by Movement Disorders Society (Ljubljana, Slovenia; Innsbruck, Austria)

REZIUMĖ

SANTRUMPOS

Santrumpa Santrumpos paaiškinimas lietuvių kalba

CANTAB	Kembridžo neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinys (angl. <i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>)
CGT	Kembridžo lošimo testas (angl. <i>Cambridge Gambling Test</i>)
CRT	pasirinkimo reakcijos laiko testas (angl. <i>Choice Reaction Test</i>)
ESS	Epvorto mieguistumo skalė (angl. <i>Epworth Sleepiness Scale</i>)
GNT	porinių asociacijų išmokimo testas (angl. <i>Graded Naming Test</i>)
HAD	ligoninei pritaikyta depresijos ir nerimo skalė (angl. <i>Hospital Anxiety and Depression scale</i>)
HY	modifikuota Parkinsono ligos skalė pagal Hoehn ir Yahr
JM	juodoji medžiaga
LDE	levodopos dozės ekvivalentas
LKS	lengvas kognityvinis sutrikimas
MMSE	trumpas protinės būklės tyrimas (angl. <i>Mini-Mental State Examination</i>)
OTS	vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testas (angl. <i>One Touch Stockings of Cambridge test</i>)
PAL	porinių asociacijų išmokimo testas (angl. <i>Paired Associates Learning test</i>)
PDQ39	Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalė (angl. <i>Parkinson's Disease Quality of life scale</i>)
PDSS	Parkinsono ligos miego skalė (angl. <i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i>)
PFS	Parkinsono ligos nuovargio skalė (angl. <i>Parkinson's disease Fatigue Scale</i>)
PJSA	Pasaulio judėjimo sutrikimų asociacija
PL	Parkinsono liga
PL-D	su Parkinsono liga susijusi demencija
PL-KS	su Parkinsono liga susijęs kognityvinis sutrikimas
PL-LKS	su Parkinsono liga susijęs lengvas kognityvinis sutrikimas
Put/NC	<i>Putamen/Nucleus caudatus</i> santykis
RKT	radionuklidinė kompiuterinė tomografija
RVP	greito regimosios informacijos apdorojimo testas (angl. <i>Rapid Visual Processing test</i>)
SRM	erdvinės regimosios atminties testas (angl. <i>Spatial Recognition Memory test</i>)
SSP	erdvinės dėmesio apimties testas (angl. <i>Spatial Span test</i>)
SWM	erdvinės darbinės atminties testas (angl. <i>Spatial Working Memory test</i>)
TKS	transkranijinė sonografija
UPLVS	unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė

ĮVADAS

Tiriamoji problema

Parkinsono liga (PL) – tai degeneracinė liga, kurios metu pažeidžiamos įvairios nervų sistemos struktūros: ne tik nigrostriatiniai dopaminerginiai, tačiau ir cholinerginiai, serotoninerginiai, taip pat autonominiai ir kiti periferinės nervų sistemos neuronai bei jų tarpusavio ryšiai. PL serga 1,4% žmonių, vyresnių nei 55 m.; rečiau suserga jaunesni nei 40 m. asmenys. Visame pasaulyje sergamumas PL didėja, taip pat, atsižvelgiant į gyvenimo trukmės ilgėjimą bei naujų diagnostikos priemonių atsiradimą, didėja ir ligotumas. Populiacijų tyrimų duomenimis, apie 10% PL pacientų per 3 m. nuo diagnozės nustatymo atsiranda demencijos požymių, o vėliau šis procentas didėja: po 5 m. siekia 20%, po 20 m. - 80%. Tačiau pažinimo funkcijų sutrikimas PL metu pastaraisiais dešimtmečiais kelia vis didėjantį susidomėjimą ne tik dėl galimo progresavimo iki demencijos. Frontostriatinio, amnestinio arba mišraus tipo lengvas kognityvinis sutrikimas (LKS) būdingas 55% sergančiųjų PL ilgiau nei 3,5 m. Atliekant mokslinius tyrimus, vykdomosios, vizualinės erdvinės/konstruktinės funkcijos bei atminties sutrikimų nustatoma 25% *de novo* PL pacientų be demencijos, tačiau praktikoje jie dažniausiai lieka neišaiškinti. Nors PL ir šiandien diagnozuojama remiantis svarbiausiais motoriniais simptomais (ramybės tremoru, rigidiškumu, bradikineze, vėlesnėse stadijose išsivystančiu posturaliniu nestabilumu), kurie tradiciškai siejami su nigrostriatinės dopaminerginės sistemos degeneracija, tačiau, H.Braak hipotezei išplėtus šios ligos patogenezės suvokimo ribas, motorinių simptomų svarba ankstyvoje ligos stadijoje nublanksta: jų klinikinę evoliuciją daugiau nei 10-15 metų aplenkia įvairių ekstranigralinių nervų sistemos sričių pažeidimo sukelti nemotoriniai klinikiniai simptomai. Premotorinė ligos stadija, daugelio autorių nuomone, susijusi ne tik su miego, nuotaikos, autonominės funkcijos ir sensoriniais sutrikimais, - tikėtina, kad tuomet, o ne toli pažengus ligai, vystosi ir subtilūs planavimo, konceptualizacijos, darbinės atminties, išorinių stimulų apdorojimo sutrikimai, kurie daliai pacientų ilgainiui progresuoja iki demencijos. Nors ankstyvos PL metu dažniausiai pasitaikantys aukštųjų

kognityvinių funkcijų, dėmesio ir koncentracijos bei atminties sutrikimo sindromai yra išsamiai aprašyti, tačiau jų išsivystymo mechanizmai ir veiksniai vis dar tiriama, klinikiniai simptomai dažnai būna heterogeniški, o ryšys su dopaminergine disfunkcija nėra vienareikšmiškai apibrėžtas. Klinikinių kohortų tyrimų duomenimis, kognityviniai sutrikimai sunkėja PL progresuojant, tačiau nėra vieningos nuomonės apie jų ryšį su kitais klinikiniais simptomais, nes pastebima, kad amnestiniam su PL susijusio LKS tipui būdingi vizualinės erdvinės funkcijos sutrikimai mentalinės rotacijos ir regos atpažinimo metu, sąlyginio asociacijų išmokymo bei verbalinės atminties deficitai koreliuoja su didesne negalia bei ilgesne ligos trukme, tačiau nėra tiesiogiai susiję su dopaminergine disfunkcija, o PL gydyti skiriami vaistai šių funkcijų neveikia.

Paprastai teigiama, kad ankstyva PL sergančiųjų kognityviniame profilyje būdingi kaktinio požiūvio (frontostriatinio) sutrikimo bruožai, kai vyrauja dėmesio ir vykdomosios funkcijos sutrikimas, o vizualinė erdvinė orientacija, atmintis bei kalba ilgiau išlieka nepažeista. Tačiau, atliekant galvos smegenų MRT, jau premotorinės PL metu galima nustatyti ne tik kaktinių, bet ir smilkininių skilčių žievės degeneracijos požymių, o su PL susijusiu LKS sergantiesiems būdingas regioninis temporoparietalinių sričių gliukozės metabolizmo sumažėjimas PET tyrimo metu. Naujų biocheminių, molekulinų, struktūrinių ir funkcinių biologinių PL žymenų nustatymas skatina ieškoti jų ryšio su pažinimo funkcijomis, tikintis, kad bus galima geriau suprasti kognityvinio sutrikimo priežastis, o tada kuo anksčiau jį diagnozuoti ir nutiesti kelią efektyvesnėms neuroprotekcinio gydymo paieškoms. Svarstydami, kada pradėti gydyti ankstyva PL sergantį asmenį, gydytojai turėtų įvertinti ne tik motorinius, bet ir kognityvinius simptomus, nes vartojant dopaminerginių vaistų gerėja ne tik motorinė būklė, bet ir protinis lankstumas, dėmesio pastovumas bei darbinė atmintis. Kadangi depresija, nerimas, nemiga, neramių kojų sindromas, paradoksinis miego elgesio sutrikimas bei PL specifinis nuovargis neigiamai veikia ir pažinimo ištyrimo rezultatus, ir bendrą funkcinę būklę, pasirenkant terapinę strategiją reikia įvertinti papildomo šių simptomų dopaminerginio bei nedopaminerginio gydymo galimybes, o tuomet sudaryti individualų kognityvinės reabilitacijos planą.

Progresuojant vykdomosios funkcijos, vizualinės erdvinės orientacijos bei atminties, ypač semantinės ir trumpalaikės, sutrikimui, sutrinka asmens savarankiškumas, o su PL susijusi demencija (PL-D) yra savarankiškas neigiamas gyvenimo trukmės bei kokybės veiksnys. Nors kai kurie autoriai nurodo, kad lengvi pažinimo funkcijų pakitimai ligos naštos nepadidina, tačiau priešingos nuomonės rėmėjai teigia, kad gyvenimo kokybės vertinimo instrumentai nepakankamai jautriai atspindi subtilaus kognityvinio sutrikimo įtaką. Vertinant naujausių klinikinių tyrimų rezultatus, akivaizdu, kad ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybė labiausiai priklauso nuo nemotorinių simptomų, todėl jų savalaikis bei adekvatus gydymas tiesiogiai pagerintų pacientų gyvenimo kokybę ir trukmę, o kartu sumažintų priežiūros ir slaugos kaštus.

Nors dėmesys kognityviniams sutrikimams sergant PL pastarąjį dešimtmetį didėja geometrine progresija, tačiau diagnostikos priemonių standartizavimas ir kriterijų nustatymas gerokai atsilieka. 2007 m. PISA pasiūlyti PL-D diagnostikos kriterijai vis dar tebėra tikslinami. PL-LKS samprata apibrėžta tik 2012 m., šiuo metu tęsiasi diagnostikos kriterijų bei instrumentų validizavimo procesas. Dažniausiai neuropsichologiniuose tyrimuose naudojamų „popieriaus-pieštuko“ testų rezultatai priklauso ir nuo tiriamojo, ir nuo tyrėjo subjektyvių savybių. Kompiuterizuoti testai leidžia objektyvizuoti pažinimo funkcijų vertinimą, tiksliai įvertinti laiko rodiklius, kartoti testus vienodomis sąlygomis ir tokiu pačiu tempu, nepriklausomai nuo subjektyvių tyrėjo sugebėjimų; dauguma tokių testų yra neutralūs kultūrinio ir lingvistinio požiūriu; jų rezultatus paprasčiau archyvuoti, analizuoti, galima įkelti į elektroninę paciento kortelę. Nėra ankstyvai PL specializuotų kompiuterinių kognityvinių testų nei jų rinkinių, tačiau Kembridžo kompiuterinė neuropsichologinio ištyrimo sistema CANTAB leidžia sudaryti tinkamiausią testų rinkinį, kuris atspindėtų pagrindinius 5 kognityvinius domenus. Kol kas paskelbti tik pavieniai PL sergančiųjų asmenų tyrimai, kurių metu atskiri CANTAB testai derinami su neautomatine metodika. Todėl ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijas nusprendėme tirti CANTAB sistemos kompiuterizuotais testais, tikėdamiesi nustatyti šių testų diagnostinę vertę ir suformuluoti rekomendacijas tolesniam praktiniam bei moksliniam darbui.

Darbo tikslas

Įvertinti ankstyva PL be demencijos sergančių asmenų pažinimo funkcijas naudojant kompiuterizuotų testų rinkinį CANTAB Eclipse 3.0.0, palyginti rezultatus su kontrolinės grupės asmenų duomenimis bei nustatyti kognityvinių rodiklių ryšius su biologiniais žymenimis ir klinikiniais nekognityviniais Parkinsono ligos simptomais.

Darbo uždaviniai

1. Ištirti ankstyva PL sergančių asmenų dėmesio, atminties, regos erdvinę ir vykdomąsias funkcijas, naudojant kompiuterizuotų testų rinkinį CANTAB eclipse 3.0.0, ir palyginti juos su kontrolinių asmenų duomenimis.
2. Nustatyti ankstyva PL sergančių pacientų kognityvinių funkcijų ryšį su UPLVS skale įvertintu ligos sunkumu.
3. Įvertinti ankstyva PL sergančiųjų kognityvinių funkcijų ryšį su TKS metodu nustatytu juodosios medžiagos echogeniškumu.
4. Įvertinti ankstyva PL sergančių asmenų kognityvinių funkcijų ryšį su presinapsinio dopamino reabsorbcijos transporterio koncentracija dryžuotame kūne, nustatyta RKT su I¹²³-FP-CIT būdu.
5. Įvertinti ryšį tarp ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ir miego, nuovargio bei demografinių veiksnių.
6. Įvertinti ryšį tarp ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ir gyvenimo kokybės rodiklių.
7. Išanalizuoti kompiuterizuotais testais įvertintų kognityvinių funkcijų diagnostinę vertę sergant ankstyva PL.
8. Įvertinti ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšį su PL gydyti skiriamų vaistų vartojimu.

Darbo naujumas

Šio mokslinio darbo tema atitinka dabartines PL tyrimų kryptis visame pasaulyje. Tai pirmas disertacinis darbas Lietuvoje, kuriame pažinimo funkcijos iširtos kompiuterizuotų testų rinkiniu. Šiame darbe, novatoriškai pažvelgus į ankstyvos PL diagnostikos

problema, sukurtas modelis, leidžiantis tiksliau atskirti ankstyva PL sergančiuosius, įvertinus dėmesio, darbinės atminties ir elgesio strategiją atspindinčių kompiuterizuotų testų rezultatus, miego rodiklius pagal PL specializuotą miego kokybės skalę bei galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos ultragarsines charakteristikas.

Ginamieji teiginiai

1. PL sergančių asmenų pažinimo funkcijos yra sutrikę ankstyvoje motorinėje ligos stadijoje. Ankstyva PL sergantiesiems vyrauja dėmesio, darbinės atminties ir psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimas.
2. Ankstyva PL sergančiųjų dėmesio, darbinės atminties ir vykdomosios funkcijos sutrikimas negydant koreliuoja su UPLVS įvertintu ligos sunkumu.
3. Ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijos nesusijusios su TKS metodu nustatytu galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos padidėjusio echogeniškumo ploto dydžiu.
4. Ankstyva PL sergančių asmenų darbinė atmintis, regos erdvinė orientacija ir vykdomoji funkcija susiję su presinapsinio dopamino reabsorbcijos transporterio koncentracija dryžuotame kūne, nustatyta RKT su I¹²³-FP-CIT būdu.
5. Ankstyva PL sergančiųjų ir nesergančiųjų asmenų pažinimo funkcijoms poveikį turintys klinikiniai veiksniai skiriasi.
6. Pažinimo funkcijų sutrikimai sergant ankstyva PL neigiamai susiję su gyvenimo kokybe.
7. Ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimus tiksliausiai diagnozuoja SSP, SRM, OTS testai, atspindintys dėmesį, vykdomąją funkciją, darbinę atmintį.
8. PL gydyti skiriami vaistai diferencijuotai veikia atskiras pažinimo funkcijas.

DARBO METODAI

1. Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų konsultacijų

poliklinikoje ir neurologijos skyriuje. Gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-02-459-134. Atrinkta 115 pacientų, sergančių ankstyva kliniškai tikėtina PL, kurie atitiko įtraukimo kriterijus bei nebuvo neįtraukimo kriterijų, ir 42 pagal amžių, lytį, mokymosi trukmę atrinktų kontroliniai tiriamieji, kurie nesirgo PL ar kitomis degeneracinėmis CNS ligomis bei nedegeneracinės kilmės parkinsoniniu sindromu, bet atitiko 3-6 įtraukimo kriterijus.

Įtraukimo kriterijai:

1) diagnozuota kliniškai tikėtina PL, vadovaujantis Parkinsono ligos ir antrinio parkinsonizmo diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodika, patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr.V-79; 2) PL sunkumas $\leq 2,5$ st. pagal Hoehn-Yahr stadijų skalę; 3) normali sąmonės būklė (pagal Glazgo komų skalę 15 balų); 4) trumpo protinės būklės tyrimo (MMSE) rezultatas 28-30 balų; 5) pacientas sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė Asmens informavimo formą bei Informuoto asmens sutikimo formą; 6) regėjimas ir klausa tinkami, kad galima būtų atlikti testus; 7) vartojamų PL gydyti vaistų dozė išlieka stabili ilgiau nei 12 savaičių.

Neįtraukimo kriterijai:

1) neatitikimas bent vienam įtraukimo kriterijui; 2) demencija; 3) kita neurologinė patologija, galinti sąlygoti pažinimo sutrikimus: kitos CNS ligos (navikai, insultai, demielinizuojantys susirgimai, epilepsija, infekcijos, traumos, raidos sutrikimai); 4) kliniškai nustatyti sunkūs depresiniai sutrikimai, psichoziniai sutrikimai, kitos pirminės psichikos ligos (pvz., šizofrenija, bipolinis afektinis sutrikimas); 5) kita patologija, galinti sąlygoti pažinimo sutrikimus: piktnaudžiavimas ar priklausomybė nuo alkoholio, narkotikų, vaistų; inkstų ar kepenų nepakankamumas, apsinuodijimas pesticidais ar sunkiaisiais metalais; 6) vaistų, kurie gali įtakoti pažinimo funkcijas ir miego rodiklius (neuroleptikų, cholinesterazių inhibitorių, memantino, nootropų, modafinilio, stiprių CNS slopinančių preparatų), vartojimas; 7) alergija jodui, nėštumas ir laktacija (kontraindikacija radionuklidinės kompiuterinės tomografijos tyrimui); 8) amžius < 30 m. ir > 70 m.

2. Tyrimo metodai

2.1. Bendras kliniškinis ir neurologinis ištyrimas

Visi tyrime dalyvaujantys asmenys apklausti naudojant specialią tyrimo anketą dėl demografinių ir anamnezės duomenų, subjektyvių skundų atmintimi bei nuovargiu, atliktas bendras kliniškinis ir neurologinis ištyrimas, hematologinis ir biocheminis kraujo tyrimas. Pacientus, kuriems diagnozuota ankstyva PL, konsultavo psichiatras dėl afektinių, suvokimo sutrikimų, priklausomybių ar kitos psichikos patologijos. Tyrime dalyvavo pacientai, kurie nevartojo specifinių vaistų PL gydyti arba vaistų dozė nesikeitė bent 12 savaičių; pastaruoju atveju gydymas buvo pradėtas gydančio gydytojo sprendimu remiantis įprasta kliniška praktika. Visiems tiriamiesiems specialių klausimynų pagalba įvertinta gyvenimo kokybė, PDQ-39, miego kokybė, PDSS, mieguistumas dieną, ESS; depresija ir nerimas, HAD; nuovargis, PFS, savarankiškumas Švabo-Inglando skale. Nustatyta PL stadija pagal HY, o PL sunkumas vertintas pagal UPLVS. Dopaminerginio gydymo įtakai vertinti suskaičiuotas LDE.

2.2. Pažinimo funkcijų ištyrimas kompiuterizuota sistema CANTAB

Pažinimo funkcijos įvertintos kompiuterizuotų neuropsichologinių testų rinkiniu CANTAB Eclipse 3.0.0. Vieno asmens kompiuterizuotas ištyrimas truko 120-150 min., buvo atliekamas tuo pačiu metu (pirmoje dienos pusėje, nuo 9:00 iki 13:00), darant fiziologines 5-10 min. pertraukas kas 30 min., toje pačioje izoliuotoje nuo pašalinių trukdžių patalpoje. Tyrėjas visų tyrimų metu buvo tas pats. Programai naudotas nešiojamas kompiuteris su liesti jautriu ekranu ir dviejų mygtukų pulteliu. Pažinimo funkcijų tyrimo baterija buvo sudaryta, atrinkus 9 CANTAB programos testus, empiriniu būdu: **1) pasirinkimo reakcijos laiko testas, CRT**, – įvertintas dėmesio selektyvumas; svarbiausi rodikliai: vidutinė atsako stimulą trukmė (ms), *CRTMecolat*, bendras teisingų bandymų skaičius, *CRTtocotr*; **2) greito regimosios informacijos apdorojimo testas, RVP**, atspindi vizualinę dėmesį, stimulų blokavimo gebėjimą, darbinę atmintį. Svarbiausi rodikliai: teisingai atpažintų sekų skaičius, *RVPTohit*, vidutinis latencijos laikas, ms, *RVPMelat*, teisingai atmetos sekos, *RVPTocor*, klaidingų signalų skaičius, *RVPTofal*, praleistų sekų skaičius, *RVPTomis*; **3) vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, OTS**,

atspindi frontales funkcijas (sprendimų priėmimą ir planavimą) bei darbinę atmintį. Vertinami 4 rodikliai: vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo atsakymo, OTSMech, vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMelatco, vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSMelatch, vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius, OTSProfir; **4) porinių asociacijų išmokimo testas, PAL**, vertina naujų dalykų išmokimą ir trumpalaikę regimąją atmintį. Svarbiausi rodikliai: užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALfirme, vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALMeer, vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALMetr, įvykdytų stadijų skaičius, PALStage, pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius, PALStfir, visų klaidų skaičius, PALToerad, visų atliktų bandymų skaičius, PALTotrad; **5) laipsniško įvardinimo testas, GNT**, atspindi semantinę atmintį, regos stimulų atpažinimą ir įvardinimą, žodžių paiešką. Vertinami teisingų atsakymų absoliutus skaičius, GNTToco, ir bendras klaidų skaičius, GNTToer; **6) erdvinės dėmesio apimties testas, SSP**, leidžia išmatuoti darbinės atminties talpą, įvertinti dėmesio apimtį ir nustatyti, keliais objektais asmuo vienu metu gali operuoti mintyse. Vertinamas erdvinės dėmesio apimties testo teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių, SSPSpan, visos, SSPToerr, visos techninės klaidos, SSPTouser; **7) erdvinės regimosios atminties testas, SRM**, vertina erdvinę regimąją atmintį. Svarbiausi rodikliai – vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, SRMmecol, teisingų atsakymų absoliutus skaičius, SRMconum; **8) erdvinės darbinės atminties testas, SWM**, vertina gebėjimą išlaikyti erdvinę informaciją ir pasinaudoti ja darbinės atminties užduočių metu. Svarbiausi rodikliai: tarpinių klaidų bendras skaičius, SWMbeer, dvigubų klaidų bendras skaičius, SWMdoer, erdvinės darbinės atminties testo strategija, SWMstrat, viso testo bendras klaidų skaičius, vidinių klaidų bendras skaičius, SWMwer; **9) Kembridžo lošimo testas, CGT**, atspindi planavimo ir sprendimų priėmimo gebėjimus, rizikos įvertinimą ir polinkį rizikuoti, impulsyvumą ir savikontrolę. Rodikliai: delsimo latencijos koeficientas, CGTdelav, svarstymo laikas, ms, CGTdelti, statoma turimos sumos dalis CGTovpr), sprendimų kokybės koeficientas, CGTqdema, rizikos įvertinimo koeficientas, CGTriadj, rizikos koeficientas, CGTritak.

2.3. Galvos smegenų kamieno TKS. TKS metodu 75 (65,2%) sergantiesiems PL ir 40

(95,2%) kontrolinių asmenų įvertintas galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos (JM) echogeniškumas, apskaičiuotas JM padidėjusio echogeniškumo plotas. 11,3% visų tirtų asmenų tyrimo metu galvos smegenų kamieno struktūrų įvertinti nepavyko dėl blogo kaukolės kaulų pralaidumo ultragarsui.

2.4. Galvos smegenų RKT su radiofarmaciniu preparatu Datscan (123-Joflupanu)

PL sergančiųjų asmenų pogrupiui (N=36; 31,3%) buvo atlikta RKT su radiofarmaciniu preparatu DatSCAN (I-123 joflupanu) pagal standartinį protokolą. Tyrimo rezultatai pateikti *Putamen/N.caudatus* santykio pavidalu ir kokybiškai aprašyti, įvertinant PL būdingą radionuklido telkimosi asimetriją kiaute bei uodeguotame branduolyje.

2.5. Statistiniai metodai

Kokybiniais kintamiesiems pateikiamas absoliutus kiekis ir procentinė išraiška. Kiekybiniais kintamiesiems pateikiamas aritmetinis vidurkis±standartinis nuokrypis. Duomenų pasiskirstymo normalumui įvertinti buvo atlikti Kolmogorovo-Smirnovo ($n \geq 50$) ir Šapiro-Vilko (angl. *Shapiro-Wilk*) ($n \leq 50$) testai. Lyginant grupes kokybinio kintamojo atžvilgiu taikytas chi-kvadrato (χ^2) arba Fišerio (angl. *Fisher*) tikslusis testas. Kai duomenų pasiskirstymas buvo normalusis, lyginant dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu taikytas Stjudento t-testas (angl. *Student t-test*) nepriklausomoms imtims, kitais atvejais taikytas jo neparametrinis analogas – Mano-Vitnio testas (angl. *Mann-Whitney test*). TKS pakartotinių tyrimų rezultatams palyginti taikytas Stjudento t-testas porinėms imtims. Lyginant daugiau nei dvi grupes intervalinio arba ranginio kintamojo atžvilgiu taikytas neparametrinis Kruskalio-Voliso (angl. *Kruskal-Wallis*) testas. Dispersinės analizės metu, atmetus hipotezę apie dispersijų lygybę, hipotezei apie vidurkių lygybę tikrinti vietoje Fišerio kriterijaus naudotas Velšo (angl. *Welch*) arba Brauno-Forsaito (angl. *Brown-Forsythe*) kriterijus. Duomenų ryšio analizė atlikta taikant Pirsono (angl. *Pearson*) (normaliai pasiskirsčiusiems duomenims) arba Spirmano (angl. *Spearman*) (neparametriniams kintamiesiems) koreliacijos metodus. Koreliacijos koeficiento (r) reikšmės: $\geq 0,7$ – ryšys labai stiprus; $\geq 0,5$ – ryšys stiprus; $\geq 0,3$ – ryšys vidutinis; $\geq 0,1$ – ryšys silpnas. Tiriant PL stadijos, pacientų motorinės bei bendros funkcinės būklės, nuovargio, nuotaikos ir miego sutrikimų, TKS išmatuoto juodosios medžiagos ploto, RKT

įvertinto Put/NC santykio, gyvenimo kokybės rodiklių ryšį su CANTAB testų rezultatais konstruoti žingsninės tiesinės regresijos modeliai. Kintamųjų atrankai taikytas laipsniško (angl. *forward*) arba rankinio (angl. *enter*) veiksnių įtraukimo metodas. Kintamasis trauktas į modelį, jei jo reikšmingumą nusakanti p reikšmė neviršijo 0,05. Tiesinės regresijos koeficiento (R) reikšmės: $\geq 0,7$ – ryšys labai stiprus; $\geq 0,51$ – ryšys stiprus; $\geq 0,36$ – ryšys vidutinis; $\geq 0,14$ – ryšys silpnas. Ieškant rodiklių, geriausiai atspindinčių pažinimo funkcijų sutrikimus ankstyvos PL metu, konstruoti paprastosios ir daugialypės logistinės regresijos modeliai. CANTAB testų rodiklių klasifikavimo geba bei sukurtų modelių prognostinės savybės vertintos atliekant ROC (angl. *Receiver operating characteristics*) kreivių analizę. Vertinant ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimų dažnį, apskaičiuotos imties standartizuotosios reikšmės ir išskirtimi laikytos lygtį $-1 > z > 1$ atitinkančios PL sergančiųjų kintamųjų vertės, priešingos kontrolinių asmenų Z reikšmės vektoriaus kryptiai. Statistinės analizės rezultatų reikšmingumo rodiklis $p < 0,05$. Visos darbe pateikiamos p reikšmės skirtos tikrinti dvipusėms hipotezėms.

REZULTATAI

1. Demografinės ir klinikinės tiriamųjų charakteristikos

Tyrimo dalyvavo 157 asmenys (82 (52,2%) moterys ir 75 (47,8%) vyrai), kurių amžius buvo nuo 35 iki 69 metų (vidurkis \pm SN 53,91 \pm 9,45 m.), mokymosi trukmė buvo 7 -18 metų (vidurkis \pm SN 15,26 \pm 1,96 m.). Ankstyva PL sergančiųjų grupę sudarė 115 asmenų, kurie pagal amžių, lytį bei išsilavinimą nesiskyrė nuo kontrolinės grupės. Vidutinis pacientų amžius buvo 54,57 \pm 9,97 m., 55 vyrai (47,8%) ir 60 moterų (52,2%). Visi tyrimo dalyvavę asmenys visiškai savarankiški. Abiejų grupių MMSE rezultatas atitiko būklę be demencijos (29-30 balų). PL sergantieji dažniau skundėsi atmintimi (42,6%) nei nesergantieji (28,6%). Vidutinė PL trukmė nuo subjektyviai įvertintos simptomų pradžios buvo 12,64 \pm 8,08 mėn., vidutinis laikas nuo PL diagnozės nustatymo buvo 2,42 \pm 3,39 mėn. 71 (61,7%) pacientui buvo diagnozuota 1,0 stadijos (vienpusė PL), o kitiems (generalizuota PL, N=44; 38,3%) - 13 (11,3%) – 1,5 stadijos, 31 (27%) – 2,0 stadijos PL

pagal HY. PL sunkumas pagal UPLVS svyravo nuo 4 iki 39 balų (vidurkis $15,98 \pm 9,82$ b.), UPLVS III poskalės įverčio vidurkis $12,55 \pm 8,28$ b. Generalizuotos PL grupėje 18 (40,9%) pacientų vyravo tremoras ir 22 (50%) rigidiškumas, 4 (9,1%) mišrus motorinių simptomų tipas, o vienpuse PL sergančiųjų - 44 (62%) tremoras, o rečiau – 27 (38%) rigidiškumas. Generalizuota PL sergančiųjų funkcinė būklė pagal UPLVS buvo sunkesnė ($24,05 \pm 8,64$ ir $10,99 \pm 6,71$ balo, $p=0,000$), sunkesnė bradikinezė ir ašiniai simptomai. 67 (58,3%) tiriamieji nevarėjo jokių vaistų PL gydyti. Vidutinis LDE: $145,18 \pm 161,44$ mg/p. PL sergančiųjų depresijos ir nerimo, mieguistumo, miego, nuovargio įverčiai buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinių tiriamųjų. Ankstyva PL sergančiųjų PDQ39 bendras įvertis didesnis nei kontrolinių ($39,82 \pm 25,49$ ir $16,52 \pm 8,68$; $p=0,000$).

2. Pažinimo funkcijų tyrimo kompiuterizuotais testais rezultatai

CRT. PL grupėje CRTMecolat reikšmingai buvo ilgesnė ($p=0,001$), o teisingų bandymų mažiau ($p=0,001$). Stipriausiai su priklausomybe PL grupei susijusi buvo pasirinkimo reakcijos vidutinė atsako į stimulą trukmė (CRTMecolat $\text{Eta}=0,246$). Vienpuse negydyta PL sergančiųjų CRTMecolat buvo didesnė nei kontrolinių ($p=0,001$). **RVP.** Pacientų RVPMecolat didesnis nei kontrolinių asmenų ($p=0,000$), mažiau teisingai atpažintų sekų ($p=0,000$), daugiau klaidingų avarinių signalų ($p=0,015$). Dižiausią įtaką priklausomybė PL grupei turėjo RVP testo teisingai atmestų sekų skaičiui RVPtocol ($\text{Eta}=0,443$), teisingo atsakymo tikimybei RVPprhit ($\text{Eta}=0,422$), praleistų sekų skaičiui RVPtomis ($\text{Eta}=0,417$). Vienpuse negydyta PL sergančiųjų RVPMelat, RVPtomis didesni, o RVPtohit ir RVPtocol mažesni nei kontrolinių asmenų ($p<0,05$). **OTS.** Visi pacientų OTS testo rezultatai reikšmingai blogesni nei kontrolinių asmenų ($p=0,000$), taip pat ir lyginant vienas su kitu PL pogrupį su kontroline grupe ($p=0,000$). Dižiausią įtaką priklausomybė PL grupei turėjo OTS vidutiniam laikui iki teisingo pasirinkimo OTSMelatco ($\text{Eta}=0,371$), tačiau kiti rodikliai tap pat susiję vidutiniu ryšiu. **PAL.** PL ir kontrolinės grupės tiriamųjų pasiekta PAL stadija reikšmingai nesiskyrė ($p=0,850$), o kiti pacientų rodikliai buvo blogesni. Vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių PAL rodikliai nesiskyrė. Stipriausiai su priklausomybe PL grupei susijusi buvo PAL firme ($\text{Eta}=0,482$), PALstfir ($\text{Eta}=0,451$),

PALtotrad (Eta=0,409). **GNT.** PL sergančiųjų teisingai įvardintų objektų skaičius mažesnis nei kontrolinių (p=0,000), o generalizuota liga sergančiųjų mažesnis nei vienpuse (p=0,014). Remiantis dispersinės analizės rezultatais, GNT rezultatas vidutiniškai susijęs su priklausomybe PL grupei (Eta=0,469). **SSP.** Pacientų teisingai atkartota ilgiausia seka buvo trumpesnė negu kontrolinės grupės tiriamųjų (4,41±1,38 ir 6,88±1,56, p=0,000), generalizuota PL sergančiųjų trumpesnė nei vienpuse (3,91±0,96 ir 4,72±1,50, p=0,001). SSPspan vidutiniškai stipriai susijęs su priklausomybe PL (SSPspan Eta=0,611, p=0,000). **SRM.** PL pacientai ilgiau užtruko iki teisingo atsakymo nei kontroliniai (2458,19±969,99 ms ir 1467,32±559,30 ms, p=0,000) ir mažiau užduočių įvykdė teisingai (15,68±1,49 ir 17,02±0,90, p=0,000), skirtumas buvo reikšmingas ir lyginant vienpusę PL su kontroline grupe. Ryšys su priklausomybe PL buvo vidutinis (SRMMecolat Eta=0,448; SRMNumco Eta=0,404). **SWM.** PL pacientai visose pakopose padarė daugiau vidinių (SWMwer, p=0,009), jų didesnis bendras tarpinių (SWMbeer, p=0,000), dvigubų (SWMdoer, p=0,046) ir visų klaidų bendras (SWMtoer, p=0,000), o SWMstrat blogesnė (p=0,007). Su priklausomybe PL sergančiųjų grupei stipriausiai buvo susijęs bendras SWMtoer (Eta=0,341). Sergantys vienpuse PL ir negydyti tiriamieji, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, daugiau klydo. **CGT.** PL sergantieji ilgiau svarstė pasirinkdami spalvą (CGTdelti, p=0,000), taip pat ir sumų didėjimo, ir mažėjimo etapuose labiau delsė pasirinkdami statomą sumą (CGTdelav, p=0,001). Jų rizikos įvertinimo koeficientas buvo blogesnis (CGTriadj, p=0,000), bet polinkis rizikuoti tarp kontrolinės grupės ir PL pacientų (CGTtritak) nesiskyrė. Su priklausomybe PL sergančiųjų grupei iš CGT rodiklių vidutiniškai buvo susijęs CGT svarstymo laikas (Eta=0,356).

3. Ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimų dažnis, remiantis kompiuterizuotais testais, ir jų ryšys su kitais klinikiniais simptomais

Apibendrinę atskirų testų rezultatus, nustatėme skaičių pacientų, kurių viso testo rezultatų standartizuotos reikšmės atitiko lygtį $-1 > z > 1$: SSP 38,3%, GNT 26,9%, CRT 18,3%, SWM 14,8%, SRM 14,8%, RVP 13,9%, PAL 13,9%, OTS 4,25%. CGT bendras įvertis

neišėjo iš slenkstinio intervalo. Pagal PJSa PL-LKS diagnostikos rekomendacijas, galimo vieno domeno PL-LKS kriterijus atitiko 27% ankstyva PL sergančiųjų; dažniausiai nustatytas dėmesio ir darbinės atminties domeno galimas LKS (14%), rečiau – vizualinės erdvinės funkcijos (7%) ir vykdomosios funkcijos (6%) galimas PL-LKS. Epizodinės atminties LKS lygmens sutrikimo dviejų testų rezultatais pagrįsti nepavyko. Visi nustatyti domenų pažeidimai būdingi kaktiniam požieviniam (frontostriatinės funkcijos) sutrikimui. Galimą instrumentinį žievinį (temporalinį) sutrikimą pagal dviejų testų (PAL ir GNT) rezultatus nustatėme 9 (7,8%) ankstyva PL sergantiesiems. Remdamiesi regresijos lygtimis nusakytais testų rezultatų ir pažinimo funkcijų veiksmų ryšiais, konstatavome, kad dėmesio, darbinės atminties, planavimo funkcija labiausiai susijusi su PL sunkumu ir motorine būkle. Epizodinės atminties rodikliai, išskyrus PALfirmę, kuris labiausiai atspindi darbinę atmintį, ir rizikingo elgesio strategija su PL sunkumu tiesinio ryšio neturi. PL sergančiųjų dėmesys ir elgesio strategija reikšmingai susiję su nuovargiu, darbinė atmintis – su amžiumi ir išsilavinimu, o epizodinė atmintis – daugiau su amžiumi, depresija ir miego sutrikimais.

4. Ankstyva PL sergančiųjų asmenų pažinimo funkcijų ryšys su vaizdinimo metodais nustatytais biologiniais ligos žymenimis

Pažinimo funkcijų ryšio tyrimo su TKS duomenimis rezultatai. PL grupės asmenų TKS būdu ištirtas vidutinis galvos smegenų kamieno JM padidėjusio echogeniškumo plotas buvo didesnis nei kontrolinių ($0,26 \pm 0,10 \text{ cm}^2$ ir $0,13 \pm 0,04 \text{ cm}^2$, $p=0,000$). Vienpuse PL sergančiųjų JM plotas buvo reikšmingai didesnis priešingoje motoriniams simptomams pusėje. Atlikus dvinarę logistinę regresiją, nustatytas TKS JM ploto nustatymo metodo jautrumas atskiriant sergančiuosius PL nuo nesergančiųjų 90,4%, bendras klasifikavimo tikslumas 75,8%, tačiau specifiškumas nedidelis – 35,7%. Palyginę CANTAB testų vidurkius tarp pogrupių pagal JM vidutinį plotą $> 0,2 \text{ cm}^2$, kontroliuojamais faktoriais pasirinkę UPLVS, PDSS, HAD ir HADD įverčius, nustatėme, kad tiriamųjų, kurių JM plotas viršijo slenkstinę vertę, RVPtoco buvo mažesnis ($p=0,031$), RVPprfal didesnis ($p=0,049$), OTSMelatco ilgesnis ($p=0,007$), OTSprofir

($p=0,003$) ir OTSMech ($p=0,000$), PALstage ($p=0,000$) ir PALstfir ($p=0,004$) mažesnis, daugiau klaidų PALtoerad ($p=0,004$), SSPMistatt ($p=0,001$), SWMbeer ($p=0,000$) ir SWMtoer ($p=0,000$). Norėdami nustatyti JM pakitimų įtaką pažinimo funkcijų testų rezultatams, konstravome tiesinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikėme pažinimo testų rezultatus, o nepriklausomu – TKS išmatuotą vidutinį JM plotą, cm^2 . Sukurti 2 modeliai, kurie nurodo JM ploto įtaką erdvinės regimosios atminties užduoties atlikimo laikui SRMmecolat ir rizikos įvertinimo koeficientui CGTriadj, tačiau abiejų modelių determinacijos koeficientas $R^2 < 0,1$.

Pažinimo funkcijų ryšio tyrimo su RKT duomenimis rezultatai. Vidutinis ankstyvos PL grupės asmenų galvos smegenų RKT su 123-joflupanu metu nustatytas Put/NC santykis $0,67 \pm 0,11$. Vienpuse ir generalizuota PL sergančiųjų vidutinis Put/NC santykis reikšmingai skyrėsi: $0,70 \pm 0,10$ ir $0,62 \pm 0,17$, $p=0,021$. Vidutinis Datscan telkimas vyraujantiems motoriniams simptomams priešingos pusės kiauše *Putamen* koreliuoja su CRTMecolat ($r=0,322$, $p=0,024$), RVPMelat ($r=0,521$, $p=0,000$), RVPtohit ($r=0,364$, $p=0,010$), RVPtomis ($r=0,361$, $p=0,001$). Norėdami nustatyti presinapsinės dopaminerginės transmisijos įtaką pažinimo funkcijų testų rezultatams, konstravome tiesinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikėme pažinimo testų rezultatus, o nepriklausomu – RKT apskaičiuotą Put/NC santykį. Sukurti 6 modeliai, kurie apibūdina dopaminerginės disfunkcijos įtaką erdvinio dėmesio apimčiai SSP ir klaidų skaičiui/vienam bandymui SSPMistatt, užduoties atlikimo laikui SRMmecolat, mąstymo tempo rodikliui OTSMelatco ir strategijos kūrimo rodikliui OTSMelatch bei darbinės atminties dvigubų klaidų skaičiui SWMbeer.

Pažinimo funkcijų drauginės priklausomybės nuo TKS ir RKT nustatytų biologinių PL žymenų tyrimo rezultatai. Pavyko sudaryti vieną stabilų modelį, pagrindžiantį RMmecolat priklausomybę nuo JM ploto ir Put/NC santykio, o kiti kintamieji tiesioginiu ryšiu su abiem nepriklausomais rodikliais nebuvo reikšmingai susiję.

5. PL gydyti skirtų vaistų poveikis pažinimo funkcijoms

Dėmesys. Dopaminerginių vaistų vartojantys pacientai į CRT stimulą reagavo greičiau

nei jų neįvairavimas ($359,19 \pm 87,76$ ms ir $445,33 \pm 150,61$ ms, $p=0,000$) ir dažniau teisingai pasirinko ($99,46 \pm 0,68$ ir $99,18 \pm 0,72$, $p=0,038$), SSPSpan ilgis buvo didesnis ($4,92 \pm 1,58$ ir $4,04 \pm 1,08$, $p=0,001$), o SSP klaidų skaičius nesiskyrė. Ropiniolio vartojusių CRT teisingų atsakymų buvo mažiau ($99,09 \pm 0,76$ ir $99,74 \pm 0,72$, $p=0,002$). Amantadino vartojusių CRT laikas buvo trumpesnis nei dopaminerginės monoterapijos pogrupio ($307,15 \pm 38,44$ ms, $p=0,000$), teisingų atsakymų skaičius optimalus ($p=0,000$). Vartojančių amantadino ir rasagilino SSPSpan seka nesiskyrė nuo dopaminerginių vaistų monoterapijos grupės. **Vykdomoji funkcija.** Visi OTS rodikliai, CGT rizikos įvertinimo koeficientas buvo reikšmingai geresni vartojančių dopaminerginių vaistų. Amantadino grupėje CGTriadj buvo optimalus – $1,00 \pm 0,78$, savikontrolė gera, lyginant su dopaminerginės monoterapijos pogrupio pacientais (CGTovpr $0,46 \pm 0,10$ ir $0,57 \pm 0,53$, $p=0,006$). **Darbinė ir trumpalaikė atmintis.** Vaistų vartojusieji SWM testo metu darė mažiau tarpinių klaidų, greičiau atliko užduotį. SWM tarpinių ir visų klaidų skaičius tiesiogiai koreliavo su LDE ($r=0,462$, $p=0,001$; $r=0,388$, $p=0,007$), o vidinių ir dvigubų - su pramipeksolio doze ($r=0,537$, $p=0,000$; $r=0,553$, $p=0,000$). SWM strategija tarp grupių nesiskyrė ir su LDE nekoreliavo. Vartojančių vaistų PL gydyti didesnė pasiekta stadija (PALstage $7,87 \pm 0,68$ ir $7,42 \pm 0,86$, $p=0,020$), mažiau bandymų iki teisingo pasirinkimo (PALMetr $2,00 \pm 0,49$ ir $2,28 \pm 0,90$, $p=0,034$), bendras klaidų skaičius mažesnis ($23,17 \pm 13,40$ ir $42,06 \pm 40,79$, $p=0,001$). **Regos erdvinė orientacija.** SRM teisingų atsakymų skaičius dopaminerginių vaistų vartojusių didesnis nei negydomų ligonių (atitinkamai, $16,10 \pm 1,52$ ir $15,34 \pm 1,40$, $p=0,009$), amantadino ir rasagilino vartojusių reikšmingai didesnis nei dopaminerginės monoterapijos pogrupių, bet vidutinis laikas iki teisingo atsakymo reikšmingai nesiskyrė. SRM bendras teisingų atsakymų skaičius tiesiogiai vidutiniškai stipriai koreliuoja su LDE, ropiniolio, amantadino doze. **Semantinė atmintis.** GNT rodikliai gydymo grupėse nesiskyrė.

6. Kompiuterizuotos CANTAB baterijos testų diagnostinė vertė nustatant ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimus

Norėdami nustatyti kompiuterizuotų pažinimo funkcijų vertinimo testų rodiklius, kurie

geriausiai apibūdina ankstyva PL sergančiųjų kognityvinį profilį ir atskiria PL sergančiuosius pagal pažinimo funkcijų testų rezultatus nuo nesergančiųjų PL, atlikome dvinarės logistinės regresijos analizę. Pagal reikšmingą galimybių santykį atrinktiems testų rodikliams nubraižėme ROC kreivę. Tokia pačia metodika nustatėme pažinimo testų rodiklių gebėjimą skirti vienpuse ir generalizuota PL sergančiuosius. Geriausiai sergančiuosius ankstyva PL nuo nesergančiųjų skyrė vidutinis laikas iki teisingo atsakymo OTSMelatco (plotas po ROC kreive 0,865 (0,803;0,927), ilgiausios sekos rodiklis SSPSpan (plotas po ROC kreive 0,864 (0,804;0,923), teisingų atsakymų skaičius GNTtoco (plotas po ROC kreive 0,825 (0,756;0,895), vidutinis bandymų skaičius PALMetr (plotas po ROC kreive 0,819 (0,740;0,899), užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičiui PALFirme (plotas po ROC kreive 0,815 (0,732;0,899), erdvinės darbinės atminties vidutiniam latencijos laikui SRMMecolat (plotas po ROC kreive 0,809 (0,733;0,885), teisingų atsakymų skaičiui SRMnumco (plotas po ROC kreive 0,801 (0,702;0,864). Sudaryti 6 modeliai, iš kurių geriausios diskriminacinės savybės modelio (**6,898 – 1,053 x SSPSpan**): determinacijos koeficientas R^2 aukščiausias (0,495), bendras klasifikacinis tikslumas 84,1%, jautrumas 90,4%, tačiau specifiškumas tik 57,1%, nors galimybių santykis SSPSpan reikšmingas – 0,154 (0,112;0,178). SSP, OTS, GNT, SRM, PAL testai gerai apibūdina ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijas ir geriau atskiria sergančiuosius PL nuo nesergančiųjų, tačiau gali dažniau klaidingai priskirti sveiką asmenį sergantiesiems nei priskirti jį sveikiems. Norėdami padidinti šių diagnostinių metodų jautrumą, turėjome papildyti modelį, sudarydami ankstyvos PL pažinimo funkcijų įvertinimui tinkamų kompiuterizuotų testų rinkinį. Žingsniu ir rankiniu būdu atrinkome reikšmingus kintamuosius ir konstravome dvinarės logistinės regresijos modelius, kuriuose nepriklausomu kintamuoju laikėme PL sergančiųjų grupę (*grupė 01*, kur 0 – kontroliniai asmenys, o 1 – PL), o kovariaciniais faktoriais – pažinimo funkcijų testų rodiklius ar/ir kitus pažinimo funkcijų veiksnus: amžių, mokymosi trukmę, PDSS, ESS, PFS, HAD įverčius, TKS JM plotą. Sudaryti 3 modeliai:

1. $\ln(\hat{P}(\text{grupė=PL})/\hat{P}(\text{grupė=kontrolinė}))=1,379 \times \text{CGTriadj}-0,686 \times \text{SRMconum}-0,970 \times \text{SSPSpan}-0,204 \times \text{PALfirme}+21,017$ - Nagelkerkės $R^2=0,668$, jautrumas 96,5%,

specifiškumas 64,3 %, bendras klasifikavimo tikslumas 87,9%.

2. Ln ($\hat{P}(\text{grupė=PL})/\hat{P}(\text{grupė=kontrolinė})=22,826 \times \text{CGTqdema}-2,759 \times \text{SSPSpan}-0,509 \times \text{PDSSviso}+62,608$ - Nagelkerkės $R^2= 0,904$, jautrumas 98,3%, specifiškumas 92,9%, bendras klasifikacinis tikslumas 96,8%.

3. Ln ($\hat{P}(\text{grupė=PL})/\hat{P}(\text{grupė=kontrolinė})=16,406 \times \text{CGTqdema} - 2,117 \times \text{SSPSpan} - 0,412 \times \text{PDSS} + 16,454 \times \text{TKSvid} + 48,722$ - Nagelkerkės $R^2= 0,934$, jautrumas 99,1%, specifiškumas 95,2%, bendras klasifikacinis tikslumas 98,1%.

Remdamiesi pastaruosiu modeliu, galime teigti, kad SSP ir CGT testų rinkinys, papildytas TKS juodosios medžiagos ploto vertinimo rodikliais ir miego kokybės rodikliais pagal PDSS leidžia 98,1% tikslumu atskirti sergančiuosius PL nuo nesergančiųjų. Remdamiesi šio tyrimo rezultatais, negalime pasiūlyti testų, kurie patikimai atskirtų ankstyvos PL metu vykstantį klinikinę generalizacijos procesą.

7. Pažinimo funkcijų įtaka ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybei

Kiekvienam svarbiausiam CANTAB baterijos testui, atrinkę jo rodiklius pagal duomenų pasiskirstymo normalumą, sudarėme tiesinės regresijos lygtį, prognozuojant gyvenimo kokybę pagal PDQ39. Remiantis sukurtais 8 modeliais PL sergantiesiems ir 3 kontroliniams asmenims, svarbiausi PDQ39 veiksniai buvo GNTtoco, CGTovpr, SRMnumco, CGTritak, RVPprhit, CGTdelti, CGTriadj, PALstage ankstyva PL be demencijos sergančiųjų grupėje ir CRTMecolat, CGTriadj, RVPprfal kontrolinių asmenų gyvenimo kokybei.

Kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatų prognostinė vertė ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų gyvenimo kokybei. Norėdami įvertinti pažinimo funkcijų prognostinę įtaką gyvenimo kokybei PL metu, kūrėme daugialypės tiesinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikėme PDQ39 skalės bendrą įvertį, o nepriklausomu – amžių, lytį, mokymosi trukmę, HAD, PDSS, ESS, PFS, PL trukmę, PL stadiją, UPLVS III, tremoro (UPLVS 20), bradikinezijos (UPLVS 23-26 + 31), rigidiškumo (UPLVS 22), ašinių simptomų (UPLVS 5+7+14) sunkumą, nemotorinius simptomus (sensorinius simptomus pagal UPLVS 17+2, obstipacijas, nikturiją),

vartojamą dopaminerginį gydymą, LDE, vidutinį juodosios medžiagos padidėjusio intensyvumo ultragarso signalo plotą ir jo slenkstinę vertę $>0,2 \text{ cm}^2$ bei svarbiausius CANTAB testų rezultatus. Kintamasis trauktas į modelį, jei jo reikšmingumą nusakanti p vertė neviršijo 0,05. Galutinį gyvenimo kokybės pagal PDQ39 prognozavimo modelį, vertinant kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatus, aprašo ši lygtis ($R^2=0,934$):

PDQ39= 142,315 + 2,469 x HAD – 5,697 x SRMNumco - 9,351 x PALstage + 11,588 x PL stadija HY + 3,440 x (UPLVS 17+2) + 0,503 x SWMstrat -8,540 x CGTriadj - 1,900 x SSPSpan+39,130 x CGTovpr + 4,612 x UPLVS 20 - 2,014 x mokymosi trukmė – 6,257 x dopaminerginis gydymas.

Įrodėme, kad ankstyvos PL metu pažinimo funkcijos tiesiogiai susijusios su pacientų gyvenimo kokybe. PL be demencijos sergančiųjų gyvenimo kokybę lemiantys kognityviniai veiksniai - dėmesio apimtis, erdvinė vizualinė orientacija, erdvinė darbinė atmintis bei išmokimas, sprendimų priėmimo ir rizikos vertinimo gebėjimas. Ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybė taip pat tiesiogiai priklauso nuo nemotorinių simptomų (depresijos, jutimo sutrikimų), tremoro bei ligos stadijos. Geresnė gyvenimo kokybė susijusi su ilgesne mokymosi trukme ir dopaminerginiu gydymu.

IŠVADOS

1. Parkinsono liga sergančiųjų asmenų pažinimo funkcijos, remiantis kompiuterizuotų testų rezultatais, yra sutrikę ankstyvoje motorinėje ligos stadijoje, lyginant su kontrolinės grupės asmenų pažinimo funkcijomis; ankstyva Parkinsono liga sergantiesiems vyrauja dėmesio, darbinės atminties ir psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimas.
2. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų dėmesio, darbinės atminties ir vykdomosios funkcijos sutrikimas negydant tiesiogiai koreliuoja su ligos stadija, funkcinė būklė bei motorinių simptomų našta. Epizodinės atminties, su rizika susijusio elgesio strategijos ir semantinės atminties tyrimo rezultatai su Parkinsono ligos sunkumu tiesioginio ryšio neturi.

3. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijos tiesiniu ryšiu nesusijusios su transkranijinės sonografijos metodu nustatytu galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos padidėjusio echogeniškumo ploto dydžiu, tačiau asmenų, kurių juodosios medžiagos plotas viršija slenkstinę vertę 0,2 cm², dėmesio sutelktumas ir pastovumas, sprendimo ir planavimo greitis, darbinė bei epizodinė atmintis sutrikę ryškiau.
4. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų darbinė atmintis, regos erdvinė orientacija, laiko planavimas, mąstymo tempas ir dėmesio pastovumas susiję su radionuklidinės kompiuterinės tomografijos metodu įvertinta presinapsinio dopamino reabsorbcijos transporterio koncentracija dryžuotame kūne. Mažėjantis dopaminerginis dryžuotojo kūno rezervas koreliuoja su impulsyvumu. Sergant ankstyviausia motorine Parkinsono liga, dėmesio sutrikimas susijęs su presinapsinio dopamino transporterio koncentracija vyraujantiems motoriniams simptomams priešingos pusės kiaute. Semantinė ir epizodinė atmintis nesusijusi su presinapsinio dopamino reabsorbcijos transporterio koncentracija dryžuotame kūne.
5. Ankstyva Parkinsono liga be demencijos sergančiųjų dėmesys ir elgesio strategija susijusi su nuovargiu, darbinė atmintis – su amžiumi ir išsilavinimu, o trumpalaikė atmintis – su amžiumi, depresija ir miego sutrikimais. Kontrolinių asmenų pažinimo funkcijos, remiantis kompiuterizuotų testų rezultatais, labiausiai priklauso nuo amžiaus, išsilavinimo ir mieguistumo.
6. Pažinimo funkcijų sutrikimai sergant ankstyva Parkinsono liga be demencijos neigiamai susiję su gyvenimo kokybe. Parkinsono liga sergančiųjų gyvenimo kokybei didžiausią įtaką daro semantinės atminties, regos erdvinės orientacijos, dėmesio selektyvumo bei pastovumo ir elgesio strategijos sutrikimai. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų prognozuojama gyvenimo kokybė priklauso nuo kognityvinių sutrikimų, depresijos, jutimo sutrikimų, tremoro ir ligos stadijos.
7. Darbe naudoti kompiuterizuoti testai tinka ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimo diagnostikai. Ankstyva Parkinsono liga sergančiuosius nuo nesergančiųjų tiksliausiai atskiria testai, atspindintys dėmesį, vykdomąją funkciją, darbinę, semantinę ir epizodinę atmintį. Kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų

rinkinio diagnostinė vertė, skiriant ankstyva Parkinsono liga sergančiuosius nuo nesergančiųjų, didėja, papildžius ištyrimą transkranijinės sonografijos būdu nustatytais juodosios medžiagos ploto rodikliais ir Parkinsono ligai specializuotos skalės pagalba nustatytu miego kokybės įverčiu.

8. Ankstyvai Parkinsono ligai gydyti skiriami vaistai diferencijuotai veikia atskiras pažinimo funkcijas. Pacientų, vartojančių dopaminerginių vaistų, geresni planavimo bei sprendimų priėmimo kokybės ir erdvinės regimosios orientacijos rodikliai, o vartojančių amantadino geresnis dėmesio selektyvumas ir pastovumas bei psichomotorinių reakcijų greitis.

PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS

Diagnozuojant ankstyvą Parkinsono ligą, rekomenduojama ištirti sergančių asmenų pažinimo funkcijas, ypač dėmesį bei darbinę atmintį, vizualinę erdvinę ir vykdomąją funkciją, nes šios funkcijos sutrinka anksčiausiai motorinės ligos stadijos pradžioje, ir yra savarankiškas Parkinsono ligos sunkumo rodiklis. MMSE testas neatspindi ankstyvo pažinimo funkcijų sutrikimo sergant Parkinsono liga, todėl rekomenduojama atlikti SSP, SRM, OTS, GNT, PAL testus, atspindinčius dėmesį, vykdomąją funkciją, darbinę, semantinę ir epizodinę atmintį. Diagnozuojant ankstyvą Parkinsono ligą, rekomenduojama ištirti dėmesį, darbinę ir epizodinę atmintį bei vykdomąją funkciją atliekant SSP, SRM, PAL ir CGT testus, įvertinti galvos smegenų kamieno juodąją medžiagą TKS būdu bei miego kokybę pagal PDSS. Prieš tiriant ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijas, būtina objektyviai įvertinti nuovargio, depresijos bei nerimo ir mieguistumo įtaką. Gerinant PL-KS diagnostiką, rekomenduojama išversti į lietuvių kalbą ir validizuoti Parkinsono ligai tinkamas globalinio kognityvinio vertinimo skales bei patvirtinti PL-LKS ir PL-D diagnostikos algoritmą. CANTAB baterijos testai OTS, SRM, CGT, SSP tinka Parkinsono liga sergančiųjų gydymo poveikio įvertinimui, todėl galėtų būti rekomenduojami pacientų gydymo efektyvumo monitoringui.