VILNIAUS UNIVERSITETAS

RŪTA KALADYTĖ LOKOMINIENĖ

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

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2014 metai

Disertacija rengta 2006 – 2013 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantas:

prof. dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS.....6
1. ĮVADAS.....9
1.1. Tiriamoji problema..... 9
1.2. Darbo aktualumas.....11
2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....13
2.1. Ginamieji teiginiai……...13
2.2. Darbo tikslas……14
2.3. Darbo uždaviniai……..14
2.4. Darbo mokslinis naujumas……...15
2.5. Darbo originalumas ir praktinė reikšmė.....16
3. LITERATŪROS APŽVALGA..... 17
3.1. Parkinsono liga: šiandieninė samprata, ankstyvos diagnostikos ypatumai.....17
3.2. Pažinimo funkcijų sutrikimai sergant ankstyva Parkinsono liga.....40
3.3. Pažinimo funkcijų tyrimo instrumentai sergant Parkinsono liga.....57
3.3.1. Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų vertinimas naudojant klausimynus ir skales.....58
3.3.2. Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų tyrimas specializuotais testais.....65
3.4. Su Parkinsono liga susijusio kognityvinio sutrikimo diagnostika 72
4. DARBO METODAI.....79
4.1. Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai.....79
4.2. Tyrimo metodai.....80
4.2.1. Bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas.....80
4.2.2. Klinikinių Parkinsono ligos simptomų vertinimas standartizuotomis skalėmis.....81
4.2.3. Pažinimo funkcijų ištyrimas kompiuterizuota sistema CANTAB.....81
4.2.4. Galvos smegenų kamieno transkranijinė sonografija.....89
4.2.5. Galvos smegenų radionuklidinė kompiuterinė tomografija su I^{123}-FP-CIT preparatu 90
4.2.6. Statistiniai metodai 91
5. TYRIMŲ REZULTATAI.....93
5.1. Demografinės ir klinikinės tiriamųjų charakteristikos……..93

5.2. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų ir kontrolinių asmenų nuotaikos, miego, nuovargio ir gyvenimo kokybės rodikliai.....100
5.3. Tiriamųjų pažinimo funkcijos remiantis kompiuterizuotais testais.....104
5.3.1. Pasirinkimo reakcijos laiko testo, CRT, rezultatai.....106
5.3.2. Greito regimosios informacijos apdorojimo testo, RVP, rezultatai.....111
5.3.3. Vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo, OTS, rezultatai.....119
5.3.4. Porinių asociacijų išmokimo testo, PAL, rezultatai.....131
5.3.5. Laipsniško įvardinimo testo, GNT, rezultatai.....136
5.3.6. Erdvinės dėmesio apimties testo, SSP, rezultatai.....139
5.3.7. Erdvinės regimosios atminties testo, SRM, rezultatai 144
5.3.8. Erdvinės darbinės atminties testo, SWM, rezultatai.....147
5.3.9. Kembridžo lošimo testo, CGT, rezultatai.....155
5.4. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimų dažnis, remiantis kompiuterizuotais testais, ir jų ryšys su kitais klinikiniais simptomais.....158
5.5. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų asmenų pažinimo funkcijų ryšys su vaizdinimo metodais nustatytais biologiniais ligos žymenimis.....165
5.5.1. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų ir kontrolinių asmenų pažinimo funkcijų ryšys su galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos pakitimais transkranijinės sonografijos metu.....165
5.5.2. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšys su radionuklidinės galvos smegenų kompiuterinės tomografijos rezultatais 171
5.5.3. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų drauginės priklausomybės nuo transkranijinės sonografijos ir radionuklidinės kompiuterinės tomografijos būdais nustatytų biologinių Parkinsono ligos žymenų tyrimo rezultatai.....177
5.6. Parkinsono ligai gydyti skirtų vaistų poveikis pažinimo funkcijoms.....178
5.6.1. Vaistų Parkinsono ligai gydyti vartojusių tiriamųjų klinikinė charakteristika 178
5.6.2. Vaistų Parkinsono ligai gydyti vartojančių pacientų CANTAB baterijos testų rezultatų palyginimas 181
5.7. Kompiuterizuotos CANTAB baterijos testų diagnostinė vertė nustatant ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimus.....190
5.8. Pažinimo funkcijų įtaka ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų

gyvenimo kokybei.....204
5.8.1. Pažinimo funkcijų testų rezultatų ryšio su ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų gyvenimo kokybe analizė.....204
5.8.2. Kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatų prognostinė vertė ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų gyvenimo kokybei.....212
6. REZULTATŲ APTARIMAS.....217
7. IŠVADOS.....253
8. PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS.....255
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....255
10. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS.....280
10.1. Straipsniai.....280
10.2. Tezės.....280
10.3. Pranešimai.....280
11. KITOS PUBLIKACIJOS.....281

SANTRUMPOS

Santrumpa	Santrumpos paaiškinimas
CANTAB	Kembridžo neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinys (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*)
CGT	Kembridžo lošimo testas (angl. *Cambridge Gambling Test)*
CGTdelav	Kembridžo lošimo testo delsimo latencijos koeficientas (angl. *Cambridge gambling test delay aversion*)
CGTdelti	Kembridžo lošimo testo svarstymo laikas, ms (angl. *Cambridge gambling test deliberation time*)
CGTovprb	Kembridžo lošimo testo statoma turimos sumos dalis (angl. *Cambridge gambling test overall proportion bet*)
CGTqdema	Kembridžo lošimo testo sprendimų kokybės koeficientas (angl. *Cambridge gambling test quality of decision making*)
CGTriadj	Kembridžo lošimo testo rizikos įvertinimo koeficientas (angl. *Cambridge gambling test risk adjustment*)
CGTritak	Kembridžo lošimo testo rizikos koeficientas (angl. *Cambridge gambling test risk taking*)
CRT	pasirinkimo reakcijos laiko testas (angl. *Choice Reaction Test*)
CRTMecolat	pasirinkimo reakcijos laiko testo laikas nuo stimulo pasirodymo iki mygtuko paspaudimo (angl. *Choice Reaction Test Mean correct latency,)*
CRTtocotr	pasirinkimo reakcijos laiko testo bendras teisingų bandymų skaičius (angl. *Choice Reaction Test total correct trials*)
CRTtointr	pasirinkimo reakcijos laiko testo bendras klaidų skaičius (angl. *Choice Reaction Test total incorrect trials)*
GNT	laipsniško įvardinimo testas (angl. *Graded Naming Test*)
GNTPerco	laipsniško įvardinimo testo teisingai įvardintų objektų dalis, % (angl. *Graded Naming Test Percent correct)*
GNTToco	laipsniško įvardinimo testo teisingų atsakymų absoliutus skaičius (angl. *Graded Naming Test Total correct*)
GNTToer	laipsniško įvardinimo testo bendras klaidų skaičius (angl. *Graded Naming Test Total errors*,)
HAD	ligoninei pritaikyta depresijos ir nerimo skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression scale)*
HY	modifikuota Parkinsono ligos skalė pagal Hoehn ir Yahr
I^{123}-FP-CIT	123-jodo-beta-karbometoksi-3-beta-(4-jodofeniltropanas)
JM	juodoji medžiaga
LDE	levodopos dozės ekvivalentas
LKS	lengvas kognityvinis sutrikimas
KS	kognityvinis sutrikimas
MMSE	trumpas protinės būklės tyrimas (angl. *Mini-Mental State Examination*)
MoCA	Montrealio kognityvinio vertinimo testas (angl. *Montreal Cognitive Assessmen*t)
OTS	vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testas (angl. *One Touch Stockings of Cambridge test)*

OTSMech	vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo (angl. *One touch stockings of Cambridge, Mean choices to correct*)
OTSMelatch	vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms (angl. *One touch stockings of Cambridge, mean latency to first choice*)
OTSMelatco	vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms (angl. *One touch stockings of Cambridge, Mean latency to correct*)
OTSProfir	vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius (angl. *One touch stockings of Cambridge, problems solved on first choice*)
PAL	porinių asociacijų išmokimo testas (angl. *Paired Associates Learning test*)
PALfitrme	porinių asociacijų išmokimo testo užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius *(Paired associates learning First trial memory*)
PALMeer	porinių asociacijų išmokimo testo vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės (*Paired associates learning Mean errors to success*)
PALMetr	porinių asociacijų išmokimo testo vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės (*Paired associates learning Mean trials to success*)
PALStage	porinių asociacijų išmokimo testo įvykdytų stadijų skaičius (*Paired associates learning Stages completed*)
PALStfir	porinių asociacijų išmokimo testo pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius (*Paired associates learning Stages completed on first trial*)
PALToerad	porinių asociacijų išmokimo testo visų klaidų skaičius (*Paired associates learning Total errors adjusted*)
PALTotrad	porinių asociacijų išmokimo testo visų atliktų bandymų skaičius (*Paired associates learning Total trials adjusted*)
PDQ39	Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalė (angl. *Parkinson's Disease Quality of life scale)*
PDSS	Parkinsono ligos miego skalė (angl. *Parkinson's Disease Sleep Scale)*
PET	pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija
PFS	Parkinsono ligos nuovargio skalė (angl. *Parkinson's disease Fatigue Scale)*
PJSA	Pasaulio judėjimo sutrikimų asociacija (angl. *Movement Disorders Society*)
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
PMES	paradoksinio miego elgesio sutrikimas
Put/NC	*Putamen/Nucleus caudatus* santykis
RKT	radionuklidinė kompiuterinė tomografija
RVP	greito regimosios informacijos apdorojimo testas (angl. *Rapid Visual Processing test*)
RVPMelat	greito regimosios informacijos apdorojimo testo vidutinis latencijos laikas, ms (angl. *Rapid visual processing mean latency*)
RVPPrfal	greito regimosios informacijos apdorojimo testo klaidingo avarinio signalo tikimybė (angl. *Rapid visual processing probability of false alarm*)

RVPPrhit	greito regimosios informacijos apdorojimo testo teisingo atsakymo tikimybė (angl. *Rapid visual processing probability of hit*)
RVPTocor	greito regimosios informacijos apdorojimo testo teisingai atmestos sekos (angl. *Rapid visual processing total correct rejections)*
RVPTofal	greito regimosios informacijos apdorojimo testo klaidingų avarinių signalų skaičius (angl. *Rapid visual processing total false alarm,*)
RVPTohit	greito regimosios informacijos perdirbimo testo teisingai atpažintų sekų skaičius (angl. *Rapid visual processing total hits*)
RVPTomis	greito regimosios informacijos apdorojimo testo praleistų sekų skaičius (angl. *Rapid visual processing total misses*)
SRM	erdvinės regimosios atminties testas (angl. *Spatial Recognition Memory test*)
SRMconum	erdvinės regimosios atminties testo teisingų atsakymų absoliutus skaičius (angl. *Spatial recognition memory Number correct*)
SRMmecol	erdvinės regimosios atminties testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms (angl. *Spatial recognition memory Mean correct latency*)
SRMperco	erdvinės regimosios atminties testo teisingų atsakymų dalis, % (angl. *Spatial recognition memory Percent correct*)
SSP	erdvinės dėmesio apimties testas *(*angl. *Spatial Span test)*
SSPSpan	erdvinės dėmesio apimties testo teisingai atkartotos ilgiausios sekos narių skaičius (angl. *Spatial Span, Span length*)
SSPToerr	erdvinės dėmesio apimties testo bendras klaidų skaičius (angl. *Spatial Span Total errors)*
SSPTouser	erdvinės dėmesio apimties testo techninių klaidų skaičius (angl. *Spatial Span Total usage errors*)
SSPMistatt	erdvinės dėmesio apimties testo klaidų skaičius vienam bandymui (angl. *Spatial Span Mistakes per Attempt*)
SSPNuatt	erdvinės dėmesio apimties testo bendras bandymų skaičius (angl. *Spatial Span Number of Attempts)*
SWM	erdvinės darbinės atminties testas (angl. *Spatial Working Memory test*)
SWMbeer	erdvinės darbinės atminties testo tarpinių klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Between errors*)
SWMdoer	erdvinės darbinės atminties testo dvigubų klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Double errors*)
SWMmlar	erdvinės darbinės atminties testo vidutinis laikas iki paskutinio atsako, ms, skirtingose stadijose (angl. *Spatial Working Memory Mean time to last response)*
SWMmtfi	erdvinės darbinės atminties testo vidutinis laikas iki pirmo atsako, ms, skirtingose testo stadijose
SWMmtok	erdvinės darbinės atminties testo vidutinis dėžučių paieškos laikas, ms, skirtingose stadijose (angl. *Spatial Working Memory Mean token-search preparation time)*
SWMstrat	erdvinės darbinės atminties testo strategija (angl. *Spatial Working Memory Strategy*)
SWMtoer	erdvinės darbinės atminties testo viso testo bendras klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Total errors)*
SWMwer	erdvinės darbinės atminties testo vidinių klaidų bendras skaičius (angl. *Spatial Working Memory within errors*)
TKS	transkranijinė sonografija
UPLVS	unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema

Parkinsono liga – 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.

Parkinsono liga (PL) serga 1,4% žmonių, vyresnių nei 55 m.; rečiau suserga jaunesni nei 40 m. asmenys. 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. iki 80% [1]. Tačiau pažinimo funkcijų sutrikimas PL metu pastaraisiais dešimtmečiais kelia vis didėjantį susidomėjimą ne tik dėl galimo progresavimo iki demencijos [1,2]. D. Muslimovic duomenimis, frontostriatinio, amnestinio arba mišraus tipo lengvas kognityvinis sutrikimas (LKS) būdingas 55% sergančiųjų PL ilgiau nei 3,5 m. [1,3]. Pasak I.P. Miah bei K. Dujardin, pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota PL, nustatyti psichomotorinių reakcijų greičio, dėmesio, motorinių užduočių atlikimo sutrikimai [4,5]. Apskritai, atliekant mokslinius tyrimus, vykdomosios, vizualinės erdvinės/konstrukcinės funkcijos bei atminties sutrikimų nustatoma 25% *de novo* PL pacientų be demencijos, tačiau praktikoje dažniausiai jie 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 [6], 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 tiriami, klinikiniai simptomai dažnai būna heterogeniški, o ryšys su dopaminergine disfunkcija nėra vienareikšmiškai apibrėžtas.

Klinikinių kohortų tyrimų duomenimis [7-13], kognityviniai sutrikimai sunkėja PL progresuojant, tačiau nėra vieningos nuomonės apie jų ryšį su kitais klinikiniais simptomais

[14-17], nes pastebima, kad amnestiniam su PL susijusio LKS tipui būdingi vizualinės erdvinės funkcijos sutrikimai mentalinės rotacijos ir regos atpažinimo metu, sąlyginio asociacijų išmokimo bei verbalinės atminties deficitai koreliuoja su didesne negalia bei ilgesne ligos trukme [1-5,7-11], tačiau nėra tiesiogiai susiję su dopaminergine disfunkcija, o PL gydyti skiriami vaistai šių kognityvinių funkcijų neveikia. Pažinimo funkcijų ryšį su nuovargiu, mieguistumu, nuotaikos sutrikimais bei nakties miego kokybe įvairūs autoriai interpretuoja skirtingai, laikydami juos kartu egzistuojančiais arba vienas kitą veikiančiais, bendru ar skirtingu patofiziologiniu mechanizmu pagrįstais PL simptomais.

Įprastai teigiama, kad ankstyva PL sergančiųjų kognityviniam profiliui būdingi kaktinio požievinio (frontostriatinio) sutrikimo bruožai, kai vyrauja dėmesio ir vykdomosios funkcijos sutrikimas, o vizualinė erdvinė orientacija, atmintis bei kalba ilgiau išlieka nepažeista [7-13,15-19]. Tačiau, atliekant galvos smegenų MRT, jau premotorinės PL metu galima nustatyti ne tik kaktinių, bet ir smilkininių skilčių žievės degeneracijos požymių [18-20], o su PL susijusiu lengvu kognityviniu sutrikimu sergantiesiems būdingas regioninis temporoparietalinių sričių gliukozės metabolizmo sumažėjimas PET tyrimo metu [14,21]. Naujų biocheminių, molekulinių, 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 [22-28].

Apskritai, svarstydami, kada pradėti gydyti ankstyva PL sergantį asmenį, gydytojai turėtų įvertinti ne tik motorinius, bet ir kognityvinius simptomus, nes vartojant dopaminerginių vaistų gerėja ir motorinė būklė, ir protinis lankstumas, dėmesio pastovumas bei darbinė atmintis [29-35]. Kadangi depresija [35], nerimas [36], nemiga, neramių kojų sindromas, paradoksinis miego elgesio sutrikimas [37-41] bei PL specifinis nuovargis [42] neigiamai veikia ir pažinimo ištyrimo rezultatus [43], ir bendrą funkcinę būklę [43,44], 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 [43], o su PL susijusi demencija yra savarankiškas neigiamas gyvenimo trukmės bei kokybės veiksnys [1-3,7-13,15-17, 43,44]. Nors kai kurie autoriai nurodo, kad lengvi pažinimo funkcijų pakitimai ligos naštos nepadidina [12, 13] , tačiau priešingos nuomonės rėmėjai teigia, kad gyvenimo kokybės vertinimo instrumentai nepakankamai jautriai atspindi subtilaus kognityvinio sutrikimo įtaką [43]. Vertinant naujausių klinikinių tyrimų rezultatus [4,5,36,42,44], 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 [45], o kartu sumažintų priežiūros ir slaugos kaštus [46].

Nors dėmesys kognityviniams sutrikimams sergant Parkinsono liga pastarąjį dešimtmetį didėja geometrine progresija, tačiau diagnostikos priemonių standartizavimas ir kriterijų nustatymas gerokai atsilieka. 2007 m. Pasaulinės judėjimo sutrikimų asociacijos pasiūlyti su PL susijusios demencijos diagnostikos kriterijai vis dar tebėra tikslinami [15]. PL metu išsivystančio lengvo kognityvinio sutrikimo samprata apibrėžta tik 2012 m., šiuo metu tęsiasi diagnostikos kriterijų bei instrumentų validizavimo procesas [16].

Kol kas nei viena iš PL sergančiųjų LKS diagnostikai rekomenduojamų visuminio pažinimo vertinimo skalių nėra pritaikyta lietuviškai kalbančiai auditorijai. Todėl vienas iš artimiausių Lietuvos neurodegeneracinių ligų sektoriaus veiklos tobulinimo ateities tikslų turėtų būti su PL susijusio kognityvinio sutrikimo diagnostikos instrumentų pritaikymas bei algoritmo sudarymas.

Taigi, prieštaringos nuomonės apie kognityvinių funkcijų sutrikimą sergant PL egzistavo jau nuo XIX-o amžiaus, kai 1817 m. Džeimsas Parkinsonas (angl. *James Parkinson*) savo ese apie drebantįjį paralyžių nurodė, kad šios ligos metu jutimai ir intelektas nesutrinka (originale angl. „...*the senses and intellects being uninjured*“), o po 50 m. šiuolaikinės neurologijos pradininkas Žanas Martinas Šarko (pranc. *Jean-Martin Charcot*), pavadinęs šį susirgimą Parkinsono liga, teigė, kad jos metu drumsčiasi mąstymas ir išnyksta atmintis (angl.“*the mind becomes clouded and the memory is lost*”) [17].

Šiandieninės audringos diskusijos dėl PL sergančiųjų kognityvinių sutrikimų etiopatogenezės ir klinikos ypatumų, diagnostikos bei gydymo instrumentų kaip tik ir liudija, kad svarbiausia nuomonių priešprieša išnyko: dauguma autorių sutaria, kad ankstyvos PL metu pažinimo funkcijų sutrikimai egzistuoja kaip vienas iš svarbiausių šios įvairialypės nervų sistemos ligos klinikinių sindromų.

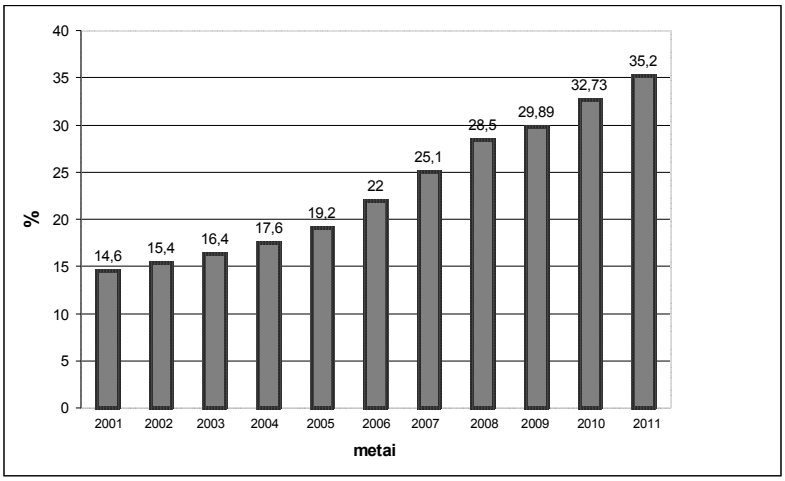
1.2. Darbo aktualumas

Visame pasaulyje sergamumas PL didėja, taip pat, atsižvelgiant į gyvenimo trukmės ilgėjimą bei naujų diagnostikos priemonių atsiradimą, didėja ir ligotumas.

Įvertinę 1.2-1 paveiksle pateiktus Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenis, galime konstatuoti, kad bendras ligotumas PL Lietuvoje 2011 m. pabaigoje buvo 35,2/10000 Lietuvos gyventojų ir per pastaruosius 10 m. išaugo 2,3 karto [47].

Tradiciškai daugiausiai dėmesio, diagnozuojant PL, skiriama motorikos sutrikimui, o kitų klinikinių simptomų reikšmė įvertinama nepakankamai. Šia liga suserga vis jaunesni,

darbingo amžiaus asmenys, kurių gyvenimo kokybę ankstyvos PL metu ženkliau veikia nemotoriniai simptomai – nuovargis, uoslės, žarnyno motorikos, miego, nuotaikos ir pažinimo funkcijų sutrikimai.



1.2-1 paveikslas. Bendras ligotumas PL Lietuvoje 2001-2011 m.
(Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenys)

Pasaulyje tik pastarąjį dešimtmetį pradėjo atsirasti ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų tyrimų, tačiau Lietuvoje tokių tyrimų nebuvo. Prospektyvinių stebėjimo tyrimų, vertinančių kognityvinių sutrikimų atsiradimą ir vystymąsi ankstyvos PL metu, yra nedaug [12,13], be to, jų rezultatai prieštaringi: diskutuojama, ar/kokie pažinimo sutrikimai būdingi premotorinei ar net preklinikinei PL stadijai, neaišku, kurie atrankos ar diagnostikos metodai būtų tinkamiausi šiems subtiliems pažinimo funkcijų pokyčiams nustatyti. Šiuo metu aktyviai vyksta su PL susijusio kognityvinio sutrikimo diagnostikos metodų ir kriterijų standartizavimas, į kurį kviečiami įsitraukti visi aktyvūs mokslo centrai. Todėl nusprendėme ištirti ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijas ir palyginti jas su nesergančiųjų PL rezultatais.

Dėmesys kognityviniam sutrikimui sergant PL kasdien didėja dar ir todėl, kad vis daugiau gydymui nepasiduodančių ar jį komplikuojančių reiškinių (haliucinacijos bei regos iliuzijos [48,49], sustingimas [50], posturalinis nestabilumas [51,52]) siejama su dėmesio, reakcijos greičio, darbinės atminties sutrikimais. Todėl nutarėme ištirti ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšį su klinikiniais ir demografiniais veiksniais.

Naujos ekstrapiramidinės sistemos vaizdinimo metodikos (transkranijinė sonografija, TKS [53,54], radionuklidinė kompiuterinė tomografija, RKT [54,55], pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija [14,21,56]) leidžia geriau suprasti PL motorinių bei nemotorinių simptomų patofiziologiją ir skatina ieškoti galimybių kuo anksčiau diagnozuoti PL. Todėl nusprendėme ištirti ankstyva PL sergančiųjų kognityvinių funkcijų ryšį su TKS būdu

įvertintais galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos rodikliais ir RKT nustatyta dryžuotojo kūno presinapsinio dopamino transporterio koncentracija.

Įvairių autorių nuomonės apie pažinimo funkcijų sutrikimo įtaką ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybei prieštaringos [12,13,45,46,57,58], todėl nusprendėme ištirti ryšį tarp šių simptomų ir PL specifinės skalės gyvenimo kokybės įverčio.

Dažniausiai neuropsichologiniuose tyrimuose naudojami „popieriaus-pieštuko“ testai, kurių 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 kiekvienam tiriamajam, nepriklausomai nuo subjektyvių tyrėjo sugebėjimų; dauguma tokių testų taip pat yra neutralūs kultūriniu ir lingvistiniu požiūriu. Automatizuotų neuropsichologinių testų rezultatus paprasčiau archyvuoti, analizuoti, palyginti, juos galima įkelti į elektroninę paciento kortelę. Tyrimai rodo, kad, apskritai, kompiuterizuotų testų rezultatai patikimai koreliuoja su įprastų testų rezultatais [15,16, 59-63]. Tačiau nėra ankstyvai PL specializuotų kompiuterinių kognityvinių testų nei jų rinkinių. Nei viena ankstyva PL sergančiųjų pažinimo visuminiam įvertinimui tinkama skalė nėra pritaikyta lietuviškai kalbančiųjų populiacijai. Kembridžo kompiuterinė neuropsichologinio ištyrimo sistema CANTAB (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) leidžia sudaryti ankstyvos PL pažinimo tyrimui tinkamiausią testų rinkinį, kuris atspindėtus pagrindinius 5 kognityvinius domenus (dėmesio ir darbinės atminties, vykdomosios funkcijos, vizualinės erdvinės orientacijos, atminties, kalbos), tačiau kol kas paskelbti tik pavieniai PL sergančiųjų asmenų tyrimai, kurių metu atskiri CANTAB testai derinami su neautomatine metodika [59-63]. 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.

2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

2.1. Ginamieji teiginiai

1. Parkinsono liga sergančių asmenų pažinimo funkcijos yra sutrikę ankstyvoje motorinėje ligos stadijoje. Ankstyva Parkinsono liga sergantiesiems vyrauja dėmesio, darbinės atminties ir psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimas.
2. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų dėmesio, darbinės atminties ir valdomosios funkcijos sutrikimas negydant koreliuoja su UPLVS įvertintu ligos sunkumu.

3. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijos nesusijusios su TKS metodu nustatytu galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos padidėjusio echogeniškumo plotu.
4. Ankstyva Parkinsono liga sergančių asmenų darbinė atmintis, regos erdvinė orientacija ir valdomoji funkcija susiję su presinapsinio dopamino reabsorbcijos transporterio koncentracija dryžuotame kūne, nustatyta RKT su I^{123}-FP-CIT būdu.
5. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų ir nesergančiųjų asmenų pažinimo funkcijoms poveikį turintys klinikiniai veiksniai skiriasi.
6. Pažinimo funkcijų sutrikimai sergant ankstyva Parkinsono liga neigiamai susiję su gyvenimo kokybe.
7. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimus tiksliausiai diagnozuoja SSP, SRM, OTS, atspindintys dėmesį, vykdomąją funkciją, darbinę atmintį.
8. Parkinsono ligai gydyti skiriami vaistai diferencijuotai veikia atskiras pažinimo funkcijas.

2.2. Darbo tikslas

Įvertinti ankstyva Parkinsono liga be demencijos sergančių asmenų pažinimo funkcijas naudojant kompiuterizuotų testų rinkinį CANTAB eclipse 3.0.0 (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), palyginti rezultatus su kontrolinės grupės asmenų duomenimis bei nustatyti kognityvinių rodiklių ryšius su biologiniais žymenimis ir klinikiniais nekognityviniais Parkinsono ligos simptomais.

2.3. 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 I^{123}-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.

2.4. Darbo mokslinis naujumas

Šio mokslinio darbo tema atitinka dabartines Parkinsono ligos klinikinių tyrimų kryptis visame pasaulyje. Remiantis 2011 m. paskelbtais prospektyvinio tyrimo NEDICES [12,13] duomenimis, nebuvo pagrindo teigti, kad pažinimo funkcijų sutrikimai vystosi ankstyvoje PL stadijoje, tačiau paraleliai vykstantys CAMPAIGN [7,25], GEPAD [57,58], ParkWest [9-11], ICICLE-PD [64] ir kiti tyrimai [62,63] pateikė priešingus rezultatus. 2012-2013 m., kai mūsų darbas jau vyko, atsirado daugiau pranešimų apie ankstyvos PL metu pastebėtus subtilius pažinimo funkcijų sutrikimus (dėmesio, reakcijos greičio, vizualinės erdvinės atminties), todėl susidomėjimas šia tema išaugo ir toliau didėja geometrine progresija. Iki 2013 12 31 Lietuvos Medicinos bibliotekos rekomenduojamose duomenų bazėse PubMed, Medline, Ovid, Ebsco ir disertacinių darbų bei tezių bazėje OATD (angl. *Open Access Theses and Dissertations*) nepavyko surasti mokslinių darbų, kuriuose pažinimo funkcijoms tirti būtų naudota analogiška baterija, nei darbų, kuriuose būtų nagrinėjamas ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšys su TKS įvertintais galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos rodikliais. Remdamiesi Lietuvos Medicinos bibliotekos nuorodomis, neaptikome viešai skelbtų kitų Lietuvos autorių mokslinių darbų, kuriuose būtų tiriamos ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijos. Tai pirmas disertacinis darbas Lietuvoje, kuriame pažinimo funkcijos ištirtos kompiuterizuotų testų rinkiniu. Šiame darbe, novatoriškai pažvelgus į ankstyvos PL diagnostikos problemą, sukurtas modelis, leidžiantis tiksliau atskirti ankstyva PL sergančiuosius nuo nesergančiųjų, 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.

2.5. Darbo originalumas ir praktinė reikšmė

Pastaraisiais metais PL pradedama suvokti kaip ne tik judėjimo sutrikimas, ne tik kaip dopaminerginės degeneracijos klinikinė išraiška, tačiau kaip visos nervų sistemos liga, kurios metu palaipsniui atsiranda skirtingų sričių pažeidimą atitinkančių įvairių nemotorinių simptomų; aiškėja, kad būtent nemotorinių simptomų vertinimas gali nutiesti kelią ankstyvos motorinės ar net premotorinės PL diagnostikai. Tačiau kai kurių nemotorinių simptomų kiekybinis įvertinimas yra sudėtingas (uoslės) ar net neįmanomas (obstipacijų, nikturijos), dažnai pagrįstas subjektyvios apklausos skalėmis (depresijos, nerimo, nuovargio, miego sutrikimų), be to, kai kuriems simptomams (anosmijai, obstipacijoms, PMES) nebūdingas tolesnis dinaminis kitimas, taigi jų vėlesnis kartotinis vertinimas nevisada atspindi arba apskritai neatspindi PL dinamikos. Be to, nors tokių simptomų kaip uoslės susilpnėjimas, PMES vertinimas svarbus PL diagnostikai [37-39], tačiau jų gydymo galimybės labai ribotos. Todėl nusprendėme nustatyti kognityvinių funkcijų tyrimo diagnostinę reikšmę sergant ankstyva PL, tikėdamiesi, kad būtų įmanoma stebėti šių funkcijų dinamiką, o diagnozuotus sutrikimus specifiškai gydyti. Kadangi pakartotinių „popieriaus-pieštuko“ testų rezultatus sunkiau palyginti, nes užduotys išmokstamos, o automatizuoti testai turi daugybę variantų, todėl pasirinkome kompiuterizuotą neuropsichologinio tyrimo sistemą, kuria vėliau būtų galima objektyviai vertinti pažinimo funkcijų dinamiką. Kadangi nebuvo ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų tyrimui specializuotų kompiuterinių testų, darbe naudojamą kognityvinio ištyrimo bateriją sudarėme remdamiesi mokslinėmis žiniomis ir klinikine nuojauta.

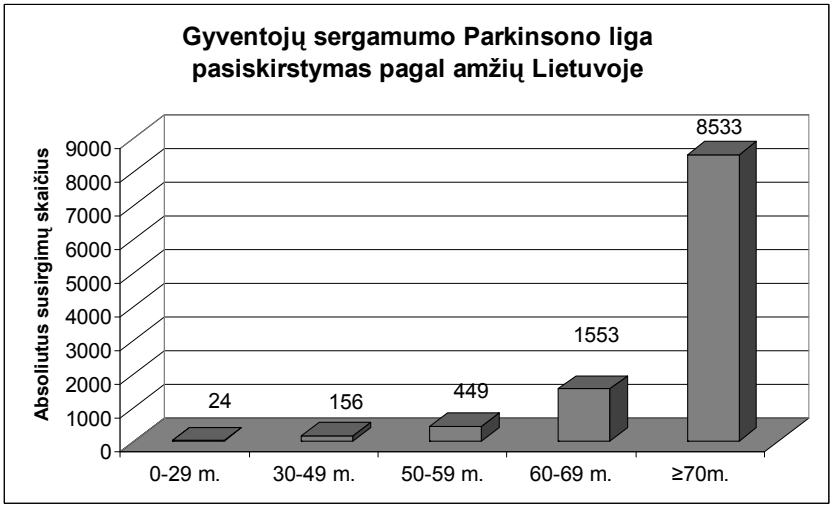
Šio darbo rezultatai svarbūs klinikinei praktikai, nes atkreipia specialistų ir visuomenės dėmesį į tai, kad ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijos yra sutrikę ir neigiamai veikia gyvenimo kokybę. PL motorinės stadijos pradžioje sutrinkančių kognityvinių funkcijų įvardinimas padėtų su ankstyva PL sergančiais asmenimis susiduriančiam specialistui geriau suprasti visą galimą klinikinių simptomų spektrą, todėl prisidėtų prie pacientų ištyrimo ir gydymo optimizavimo. Remiantis gautais rezultatais, suformuluotos PL sergančiųjų pažinimo funkcijų tyrimo kompiuterizuotais testais rekomendacijos. Ištyrus ryšį tarp pažinimo funkcijų, klinikinių nekognityvinių simptomų ir galvos smegenų vaizdinimo metodų rezultatų, pasiūlytas ankstyvos Parkinsono ligos diagnostikos modelis, vertinant pažinimo funkcijas, miego kokybę ir transkranijinės sonografijos metu nustatytus galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos pakitimus. Ištyrus pažinimo funkcijų ir PL gydyti vartojamų vaistų ryšį, suformuluotos pacientų gydymo efektyvumo stebėjimo rekomendacijos.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Parkinsono liga: šiandieninė samprata, ankstyvos diagnostikos ypatumai.

Parkinsono liga – tai degeneracinė liga, kurios metu pažeidžiamos įvairios nervų sistemos struktūros: ne tik nigrostriatiniai dopaminerginiai, tačiau ir cholinerginiai, serotoninerginiai, taip pat autonominiai neuronai bei jų tarpusavio ryšiai.

Istoriniai faktai. Pirmieji ligos, galėjusios būti parkinsonizmu, aprašymai aptinkami 4 500-1 000 m. pr. Kr. senovės ajurvedų literatūroje, kur minima *kampavata*, pasireiškianti tremoru bei akinezija, tam tikrų užuominų galima rasti Biblijoje, kai kuriuose Šekspyro sukurtuose portretuose, [65], Leonardo da Vinči kūryboje. 1776 m. britų chirurgas John Hunter (1737-1821 m.) aprašė lordą L., kuriam „pabudus atsiranda stiprus drebėjimas, tačiau ligonis nesiskundžia raumenų nuovargiu“ [66]. 1817 m. James Parkinson (1755-1824 m.) paskelbė savo ese apie drebantįjį paralyžių „An *Essay on the Shaking Palsy“* [67]. Šiame trumpame straipsnyje autorius aprašė 6 pacientų drebėjimą, laikyseną, eiseną bei kalbą, įvardino ligą kaip atskirą klinikinį vienetą, diferencijavo nuo kitų paralyžinių būklių, kurias stebėjo savo praktikoje, ir apibūdino ją tiksliais klinikiniais terminais: „Nevalingas drebėjimo judesys, esant susilpnėjusiai raumenų jėgai, kartais ir ne veiksmo metu, išliekantis ir slopinant; su polinkiu palinkti visu liemeniu į priekį ir iš ėjimo pereiti į bėgimą ristele: jutimai ir intelektas nepažeidžiami“ (angl. „*Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellect being uninjured*.“). Jean Martin Charcot (1825-1893 m.) 1877 m. „drebantįjį paralyžių" pavadino Parkinsono liga ir pirmą kartą nurodė jai būdingą rigidiškumą bei akinezę, hipomimiją bei bradilaliją [17]. Taigi, XIX amžiaus Parkinsono liga – tai judėjimo sutrikimas. **Epidemiologija.** PL serga 1,4% žmonių, vyresnių nei 55 m.; rečiau suserga jaunesni nei 40 m. asmenys ir tokia liga vadinama juveniline PL (5-10% visų PL atvejų). PL simptomai dažniausiai prasideda sulaukus 55 m. Kadangi amžius yra vienas svarbiausių PL rizikos veiksnių, todėl visuomenei senstant daugėja ir PL sergančių asmenų, - liga diagnozuojama 3% vyresnių nei 65 m. žmonių.



3.1-1 paveikslas. Parkinsono liga sergančių asmenų pasiskirstymas pagal amžių Lietuvoje 2010 m..

Higienos instituto sveikatos informacijos centro duomenimis [47], 2010 m. Lietuvoje PL sirgo 10725 asmenys, iš kurių 79,6% buvo 70 m. arba vyresni; moterys PL sirgo beveik 2 k. dažniau nei vyrai (atitinkamai, 66% ir 34%); pacientų pasiskirstymas pagal amžių pavaizduotas 3.1-1 paveiksle. Pasaulyje stebima PL dažnėjimo tendencija: E. R. Dorsey prognozinio tyrimo duomenimis, iki 2030 m. PL sergančiųjų skaičius padidės daugiau nei du kartus, ir gausiausiose penkiose Europos valstybėse ja sirgs 8,7 mln. asmenų, vyresnių nei 50 m. (2005 m. sirgo 4,1 mln.), o dešimtyje didžiausių pasaulio valstybių, atitinkamai, 9,3 mln. (2005 m. sirgo 4,6 mln.) [68]. Pagal T. Foltynie, su amžiumi susijęs sergamumas PL svyruoja 8–19 /100 000 gyventojų per metus [7]. Daugiausiai serga baltosios rasės žmonių, mažiausiai – Afrikos juodaodžių. Rečiausiai ši liga pasitaiko Kinijoje, Japonijoje, Švedijoje, Lenkijoje, Danijoje, Pietų Europoje ir Afrikoje [68]. Kadangi amžius yra vienas svarbiausių PL rizikos veiksnių [7-16], visuomenei senstant, daugėja ir PL sergančių asmenų. Ši liga sutrumpina gyvenimo trukmę, pablogina gyvenimo kokybę ir sutrikdo pacientų savarankiškumą.

Etiologija. Apie 90% PL atvejų yra sporadiniai [65,69]. PL rizikos veiksniai ištirti XX amžiuje. Remiantis sukauptais įrodymais, vis dar svarbiausias PL rizikos veiksnys – amžius [7-16,65]. Įrodyta, kad PL riziką didina įvairūs aplinkos veiksniai: patirtos galvos traumos; šaltinio vandens, pesticidų ir herbicidų vartojimas bei darbas su jais (dažniau serga kaimo vietovių gyventojai); anglies monoksidas, sunkieji metalai (ypač manganas, gyvsidabris); egzogeniniai toksinai. Selektyvų *substantia nigra* neuronų žuvimą sužadina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas (MPTP), plačiai vartojamas gyvūnų eksperimentiniams PL

modeliams kurti. Yra duomenų, jog PL riziką didina nepakankamas antioksidantų kiekis maiste. Pripažįstama, kad PL rečiau serga rūkantys arba anksčiau rūkę asmenys [70], taip pat asmenys, kurie dažniau geria kavą [71]. **Genetiniai Parkinsono ligos veiksniai.** Apie 10-15% pacientų, sergančių PL, nurodo bent vieną pirmos eilės giminaitį, kuris taip pat serga šia liga [69,72-79]. Apie 5-10% visų PL atvejų sąlygoja genų mutacijos, nors skirtinguose tyrimuose dažnis gali svyruoti. Monogeninis paveldimumas būdingas mažiau nei 5% visų PL sergančiųjų. Autosominiu dominantiniu būdu paveldimos *SNCA* – α-sinukleino, *LRRK2* – leucinu praturtintos kinazės 2 bei GBA – gliukocerebrozidazės geno mutacijos. Autosominiu recesyviniu būdu paveldimas PL formas sąlygoja parkino (*PARK2), PINK-1* – PTEN indukuotos kinazės 1 (*PARK6*) ir DJ-1 baltymo (*PARK7*) mutacijos (homozigotiniai ar sudėtiniai heterozigotiniai variantai). Atipiniai recesyviniai PL variantai dažniausiai susiję su ATP13A2 (*PARK9*), PLA2G6 (*PARK14*), FBXO7 (*PARK15*) genų mutacijomis. Paveldimumo variantai ir klinikiniai fenotipai pateikti 3.3-1 lentelėje. *LRRK2* mutacijos – dažniausia genetinė klasikinės eigos PL priežastis, nustatoma 5-15% dominantiniu būdu paveldimos šeimine ir 1-3% sporadine PL sergančių pacientų. Vienos svarbiausių yra α-sinukleino geno, *SNCA*, mutacijos. Taškinės E46K ir A53T [73-74] muacijos bei viso *SNCA* geno lokuso triplikacijos [77] yra susijusios su ankstyvos pradžios agresyvios eigos PL, o duplikacijos [75-76] ar taškinė A30P mutacija nustatoma sergant tipine PL. Nepilna *SNCA* geno penetracija gali būti susijusi su neigiama šeimine anamneze [69, 76]. *SNCA* geno vieno nukleotido polimorfizmai (angl. *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) siejami su didesne rizika sirgti sporadine PL, nors apskritai [78-79], sporadiniais PL atvejais ir daugelyje šeimų, kurių keli nariai serga PL, *SNCA* mutacijų nustatyta retai [69,79]. 1998 m. atrasto parkino geno taškinės mutacijos 6-osios chromosomos ilgajame petyje lemia autosominių recesyviniu būdu paveldimą selektyvią neuronų degeneraciją *substantia nigra* ir *locus coeruleus* srityse be Lewy kūnelių susidarymo [72]. Daugumai pacientų aiškaus paveldėjimo nenustatyta. Manoma, kad ligą sukeliančių genų penetracija yra nedidelė, arba PL sukelia kelių veiksnių (genetinių ir aplinkos) derinys. Toliau ieškoma genetinių veiksnių, lemiančių atskirų žmonių nevienodą jautrumą įvairiems egzogeniniams toksinams ir kitiems išoriniams veiksniams.

3.1-1 lentelė. Genetiniai Parkinsono ligos veiksniai ir klinikinis fenotipas.

Genas	**Lokalizacija**	**Amžius ligos pradžioje**	**Paveldimumas**	**Klinikinis fenotipas**
SNCA	*PARK1* (4q21-q23)	Jaunas	AD	Panašus kaip IPL, greitas progresavimas

Parkin	*PARK2* (6q25.2-q27)	Jaunas	AR	Simptominis pagerėjimas po miego, nesunki distonija, geras atsakas į levodopą, lėtas progresavimas
UCHL1	*PARK5* (4p14)	Panašus kaip IPL	AD	Panašus kaip IPL
GBA	1q22	Jaunesnis nei IPL	AD	Panašus kaip IPL; susijęs su etnine grupe (žydai aškenaziai)
PINK1	*PARK6* (1p35-p36)	Jaunas	AR	Gerybinė eiga, geras atsakas į levodopą, nebūdingos motorinės komplikacijos
DJ1	*PARK7* (1p36)	Jaunas	AR	Geras atsakas į levodopą, reti kognityviniai ir autonominiai sutrikimai
LRRK2	*PARK8* (12q12)	Panašus kaip IPL	AD	Panašus kaip IPL (*LRRK2* mutacijos – dažniausia šeiminės ar/ir sporadinės PL priežastis)
PARK9, PARK10, PARK 11	(1p36, 1p32, ir 2q36-q37, atitinkamai)	Jaunas (<30 m.)	AR (*PARK9*)	*PARK9*: spastiškumas, demencija, supranuklearinis paralyžius *PARK10*: panašus kaip IPL
PARK14, PARK15	(22q13.1 ir, atitinkamai, 22q12-q13)	Jaunas (<30 m.)	AR	Atipinis parkinsonizmas: piramidiniai simptomai, distonija, kognityviniai sutrikimai, akių judesių sutrikimas

Paaiškinimai: *SNCA* - α-sinukleino genas**,** AD- autosominis dominantinis ; AR – autosominis recesyvinis; IPL – idiopatinė Parkinsono liga; *LRRK2* – leucinu praturtinta kinazė 2; *PARK2*-parkino genas; *PINK*-PTEN indukuota kinazė1; *UCHL1* – ubikvitino karboksilterminalinės esterzė L1; UPS- ubikvitino proteosomų sistema, GBA - gliukocerebrozidazė
Pagal: 1. Farrer MJ. *Nat Rev Genet* 2006;7:306-18. 2. de Lau LM, Breteler MM. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.

Patogenezė: nuo juodosios medžiagos link visos nervų sistemos. Nustatyta, kad juodosios medžiagos neuronų žūtis koreliuoja su motoriniais simptomais. Gana selektyvus dopaminerginių neuronų nykimas nigrostriatinėje sistemoje sukelia dopamino stoką dryžuotame kūne, sąlygojančią klasikinius PL simptomus. Tuo metu stebimas žymus juodosios medžiagos kompaktinės dalies (*substantia nigra pars compacta*, SNpc) neuronų sunykimas (70–80%), mažesnio laipsnio (40–50%) *substantia nigra pars lateralis* (SNpl) ir dopaminerginės grupės A8 neuronų degeneracija. Žmogaus *substantia nigra pars compacta* srityje yra apie 450 000 dopaminerginių neuronų, kurių mažėjant ir normaliai senstant. Akivaizdu, kad ir fiziologinę, ir su PL susijusią neurodegeneraciją sukelia endogeninių (genetinių) bei egzogeninių toksinių veiksnių sąveika. XX amžiuje išnagrinėti mitochondrijų disfunkcijos (*substantia nigra pars compacta* srityje nustatomas 30-40% sumažėjęs kompleksо I aktyvumas) ir oksidacinio streso, ekscitotoksinų poveikio (glutamato NMDA receptorių aktyvacijos), neurotrofinių medžiagų (ypač smegenų kilmės, angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF, bei glialinių ląstelių kilmės, angl. *glial cell line-derived neurotrophic factor,* GDNF*)* trūkumo bei imuniniai (astrocitų bei mikroglijos uždegiminės aktyvacijos) mechanizmai.

Dopamino stokos įtaka smegenų žievės-gumburo-pamato branduolių sistemai yra gana sudėtinga – padidėja slopinamasis gama aminosviesto rūgšties (GASR) poveikis pamato branduoliuose, atsiranda daug ekstrapiramidinės sistemos slopinimo-dirginimo grandinių

pokyčių, dėl kurių padidėja *nucleus subthalamicus, globus pallidus* vidinės dalies bei *substantia nigra (pars reticulata)* aktyvumas. Dėl to sustiprėja slopinamasis poveikis gumburui ir smegenų kamienui, sumažėja žievės motorinės zonos aktyvacija (pažeidžiamas tiesioginis pamato branduolių-žievės ryšio ratas). Svarbiausiais funkciniu požiūriu laikomi GASR-erginiai vidutiniai dygliuotieji neuronai (angl. *medium spiny neurons*), kurie sudaro 90-95% projekcinių inhibicinių pamato branduolių ląstelių ir atsako už normalių kūno, galūnių bei akių judesių kontrolę [80,81]. Dryžuotojo kūno *(nucleus caudatus, putamen, nucleus accumbens)* vidutiniai dygliuotieji neuronai gauna informaciją iš žievės, gumburo ir smegenų kamieno, tokiu būdu perteikia visos naujosios žievės (*neocortex*) projekciją (išskyrus pirminę regos ir klausos) į *striatum* [82]. Slopinamasis poveikis smegenų kamieno motorinei sričiai pakeičia eiseną ir pozą, o žievės motorinių sričių supresuoja sąlygoja akineziją, rigidiškumą ir tremorą. Sergant PL, pakinta ir kitos neuromediatorių sistemos: būdingas santykinis acetilcholino hiperaktyvumas *striatum* lygyje, noradrenalino ir serotonino pokyčiai dėl *locus ceruleus* ir *raphe dorsalis* pažeidimo [65,80,81].

Taigi XX amžiaus pabaigoje, remiantis gausiais mokslinių tyrimų duomenimis, postuluota, kad PL – įvairių veiksnių sukeltos vidurinių smegenų degeneracijos liga.

XX-XXI amžių sandūroje įvairūs tyrėjai nagrinėjo priežastis, kodėl motoriniai simptomai pasireiškia tik tada, kai degeneruoja daugiau nei pusė dopaminerginių dryžuotojo kūno neuronų, ir kokie procesai lemia dopaminerginės sistemos kompensacines savybes premotorinės ar ankstyvos motorinės PL metu [83-89]. 2013 m. L. Greenbaum iškėlė hipotezę, kad ankstyva PL sergančiųjų nesunkią funkcinę būklę, kuri neatitinka 123-jodo-beta-karbometoksi-3-beta-(4-jodofeniltropano), I^{123}-FP-CIT, telkimosi RKT būdu nustatyto strionigralinės degeneracijos laipsnio, galima pagrįsti genetiniais dryžuotojo kūno bei kitų pamato branduolių, žieviniais ir smegenėlių veiklos kompensaciniais mechanizmais [83]. Presinapsiniai ir posinapsiniai dryžuotojo kūno sistemos mechanizmai, kurie sudaro sąlygas maksimaliai pasireikšti senkančio dopaminerginio rezervo poveikiui, – tai dopamino metabolizme dalyvaujančių fermentų, D2 receptorių ekspresijos, dopamino transporterio (DAT) koncentracijos, tirozino hidroksilazės (TH) tarpinių neuronų skaičiaus bei transaksoninio signalo plitimo reguliacija. C.S. Lee su kolegomis [84] eksperimentiniuose gyvūnų modeliuose nustatė, kad nykstant kompaktinės JM dalies neuronams, didėja tirozino hidroksilazės ir aromatinės uratų dekarboksilazės aktyvumas, todėl likusiuose aktyviuose dopaminerginiuose neuronuose suintensyvėja dopamino sintezė. 2011 m. R. Nandhagopal [85] nustatė, kad, nors didėjantis dopamino metabolitų kiekis PL pacientų kraujyje ir šlapime šią teoriją paremia, tačiau, PET patvirtina, kad progresuojant ligai kompensacinė dopamino

sintezė išsenka. Kitas būdas – tai padidėjusi D2 receptorių ekspresija dryžuotojo kūno vidutiniuose dygliuotuose neuronuose [82], kuri stiprina endogeninio dopamino slopinantį poveikį netiesioginiam pamato branduolių funkcijos reguliavimo mechanizmui, ir D1 receptorių ekspresija, kuri aktyvuoja tiesioginį pamato branduolių funkcijos reguliavimo mechanizmą. Padidėjęs dryžuotojo kūno neuronų jautrumas dopaminui sudaro sąlygas vėliau pasireikšti motoriniams simptomams. Pastebėta, kad veikliuose dopaminerginiuose neuronuose endogeniniu būdu slopinama dopamino transporterio (DAT) ekspresija sukelia dopamino koncentracijos didėjimą sinapsėje. Struktūriniai kompensaciniai mechanizmai susiję su dryžuotojo kūno vidinių tirozino hidroksilazės turinčių neuronų skaičiaus ir aktyvumo padidėjimu [86], kurį skatina neurotrofiniai veiksniai (ypač smegenų kilmės, angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF, bei glialinių ląstelių kilmės, angl. *glial cell line-derived neurotrophic factor,* GDNF*)*. BDNF bei GDNF skatina ir dopamino terminalių proliferaciją [87]. Besikeičiantis tirozino hidroksilazės aktyvumas moduliuoja signalo plitimą aksonu ir jo sinapsinės transmisijos intensyvumą [86]. Už dryžuotojo kūno ribų vykstantys pamato branduolių veiklos kompensacijos procesai – sumažėjęs blyškiojo kamuolio išorinės dalies (*globus pallidus externa*) veiklos slopinimas bei glutamato atsipalaidavimas, sustiprėjusi su enkefalinu susijusio tarpneuroninio signalo transmisija. Sveikiems PINK1 mutacijos nešiotojams intensyvėja žievės papildomos motorinės zonos (angl. *supllementary motor area*, SMA) bei dešinės pusės dorsalinės premotorinės žievės funkcija, sensomotorinės žievės neuroplastiškumas bei okcipitotemporalinės regos sričių žievės kraujotakos aktyvumas. A. Cerasa [88], H.Yu [89] nustatė, kad padidėjęs smegenėlių neuronų aktyvumas kompensuoja silpnėjančių pamato branduolių (ypač *putamen*) funkciją. Šiuo metu vyksta tirozino hidroksilazės (TH), katechol-oksi-metil-transferazės (KOMT) ir monoaminooksidazės (MAO) A ir B genetiniai kompensacinių mechanizmų tyrimai vieno nukleotido polimorfizmo atrankos būdu (angl. *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) [83].

Patologiniai Parkinsono ligos žymenys. 1912 m. Friederich Heinrich Lewy pirmasis nustatė baltyminius intracitoplazminius intarpus PL sergančiųjų *n.vagus* dorsalinio motorinio branduolio ir *substantia innominata* neuronuose [90]. 1921 m. Constantin Tretiakoff nustatė tokius pačius intarpus JM kompaktinės dalies neuronuose ir pavadino juos Lewy vardu [91]. Vėliau tokių pat baltymų agregatų buvo surasta ir pažeistų neuronų aksonuose, kurie pavadinti Lewy neuritais. Lewy kūnelius sudaro granulinė šerdis iš nitritinimo, fosforilinimo bei ubikvitino metodu modifikuotų baltymų ir filamentinė aureolė, kurios svarbiausi komponentai – neurofilamentai ir α-sinukleinas. Tiksli Lewy kūnelių susidarymo priežastis vis dar nėra aiški. Klasikiniams PL patomorfologiniams bruožams priskiriama neuronų

sunykimas bei gliozė ir Lewy kūneliai *substantia nigra* srityje. Smegenų kamiene nustatomų kūnelių skersmuo paprastai yra didesnis kaip 15 μm; jie turi tankią hialino šerdį. Smegenų žievėje aptinkami Lewy kūneliai yra mažesni ir neturi tankios šerdies. Lewy kūnelių susidarymo mechanizmas, jų reikšmė PL patogenezei ir neurodegeneracijai dar lieka neaiškūs. Šių kūnelių taip pat būna *locus ceruleus*, Meynerto pamatiniame branduolyje, *nucleus dorsalis motorius n. vagi*, pogumburyje bei kitose vietose. Kai kurie autoriai nurodo, jog beveik visiems PL pacientams Lewy kūnelių nustatoma ne tik smegenų kamiene, bet ir *neocortex*, todėl jie teigia, jog nėra griežtos ribos tarp demencijos su Lewy kūneliais ir PL. Kartais neuropatologiniai radiniai yra dviprasmiški arba abejotini. Kai kuriems pacientams su tipine PL klinika būna sunykę *substantia nigra* neuronai, tačiau nėra Lewy kūnelių. Atvirkščiai, kartais nustatoma Lewy kūnelių, tačiau nėra *substantia nigra* degeneracijos ir netgi klinikinių PL reiškinių. Lewy kūnelių gali būti senyvų žmonių galvos smegenyse nesant jokių PL simptomų, taip pat sergant Alzheimerio liga, motorinio neurono liga, poūmiu sklerozuojančiu panencefalitu, ataksija-telangiektazija, Hallervorden-Spatz liga, todėl jie laikomi nespecifiniais konkrečiam patofiziologiniam mechanizmui. Neretai sergantiesiems PL nustatoma Alzheimerio ligai būdingų patologinių galvos smegenų pokyčių – neuritinių plokštelių ir neurofibrilinių tinklelių.

H. Braak hipotezė. 2003 m. iškelta H. Braak su bendraautoriais hipotezė [6] pakeitė PL patogenezės suvokimą. Paaiškejo, kad neuropatologiškai PL prasideda ne *substantia nigra* (*pars compacta*) srityje, o autonominės nervų sistemos periferinėse sruktūrose ir laipsniškai plinta į CNS, kaudorostraline kryptimi sąlygodama Lewy patologijos išplitimą. Iki šiol geriausiai, nors ir nepilnai, nemotorinius simptomus ir įvairų jų manifestavimo laiką paaiškina H.Braak šešių stadijų teorija, aprašanti palaipsnį Lewy kūnelių atsiradimą įvairiose CNS dalyse kaudorostraline kryptimi. Anksčiausiai Lewy kūnelius pavyko nustatyti storosios žarnos bioptate. Taigi, pagal H. Braak patologijos studiją, patologinės PL stadijos yra šešios: 1 stadijos metu Lewy patologija nustatyta autonominiuose pregangliniuose neuronuose *(plexus myentericus* cholinerginiuose ir kraujagyslinio žarnų peptido (VIP) turinčiuose neuronuose, širdies adrenerginėse skaidulose), *nucleus motorius dorsalis n.vagi, pl.vesicoprostaticus*, antinksčių šerdyje, *tr.sympaticus*, juosmens ir apatiniuose krūtininiuose segmentuose); 2 stadijos metu pažeidžiama pailgųjų smegenų ir tilto adrenerginė sistema (*nucleus raphe*, *nucleus gigantocellularis reticularis*, tinklinis darinys), uoslės laidai (*bulbus et tractus olphactorius);* 3 stadijos metu nustatomas dopaminerginės sistemos pažeidimas (*s.nigra),* prasidedantis nuo *subnucleus postrolateralis p.compactae s.nigrae,* kuris išplinta ir

į cholinerginį *tegmentum* branduolį *nucleus pedunculopontinuus* bei migdolinį branduolį*;* 4 stadijos metu vyksta cholinerginių struktūrų (tarpinės tarp *allocortex* ir *mesocortex* srities, hipokampo, limbinės sistemos projekciją atitinkančios žievės) degeneracija temporalinėje skiltyje ir gumburo pažeidimas; 5 stadija pasireiškia prefrontalinės žievės pažeidimu, o *s.nigra* neuronai netenka melanino; 6 stadijoje degeneracinis procesas pažeidžia neocortex.

Remiantis šia hipoteze, PL – ne tik visos CNS degeneracijos liga, tačiau ir autonominės NS liga. Jei pats 2003-2004 m. H. Braak su bendraautoriais, remdamasis klinikine motorinės PL koncepcija, 1-ą ir 2-ą patologines stadijas laikė klinikiniu požiūriu besimptominėmis, tai šiandien, praėjus 10 m., akivaizdu, kad motorinių simptomų evoliuciją 15-20 m. aplenkia įvairūs nemotoriniai simptomai, o jų įvairų pasireiškimo laiką iki šiol geriausiai, nors ir nepilnai paaiškina H. Braak postuluotas laipsniškas neurodegeneracijos procesas [92,93].

Taigi, sukaupus naujų klinikinių stebėjimų duomenų ir išsiplėtus patogenezės suvokimo riboms, XXI amžiuje PL suvokiama ne tik kaip judėjimo sutrikimas, tačiau kaip klinikiniu požiūriu heterogeninė liga, pasireiškianti įvairių nervų sistemos pažeidimo sindromų kompleksu.

Alfa-sinukleino transsinapsinės transmisijos teorija. Daugiausia dėmesio, nagrinėjant histopatologinius PL kriterijus, tenka alfa-sinukleinui, kuris yra svarbiausia Lewy kūnelių ir neuritų sudedamoji dalis, o šio baltymo geno mutacijos susiję su šeimine ir sporadine PL.

alfa-sinukleino, kurį sudaro 140 aminorūgščių, α-erdvinės struktūros forma randama sveikų žmonių sinapsėse, tačiau jo funkcija nėra aiškiai nustatyta. Tikėtina, kad šis baltymas yra susijęs su dopamino atsipalaidavimo skatinimu ir vezikulinio transporto sistema. Tam tikromis sąlygomis, alfa-sinukleinas gali transformuotis į β-struktūros formą, kuri polimerizuojai ir sudaro toksiškus oligomerus ir amiloidines plokšteles. Naujos informacijos apie šio baltymo savybes suteikė pastarojo dešimtmečio patologiniai tyrimai: pacientų, kuriems buvo atikta mezencefalinių fetalinių ląstelių transplantacija, transplantato audiniuose aptikti Lewy kūneliai [94-97]. Nuo 2008-2009 m gvildenama hipotezė, kad PL sukelia į prioną panašaus ar sutrikusios agregacijos baltymo transneuralinis plitimas iš enterinės autonominės NS iki smegenų galvos smegenų kamieno [98-100]. Pastebėta, kad transplantavus eksperimentiniu būdu sukelta PL sergančio gyvūno vidurinių smegenų ląstelių sveikiesiems, alfa-sinukleino agregatų nustatoma recipientų audiniuose, atlikti ir atvirkštiniai eksperimentai, kurių metu alfa-sinukleino randama sveikuose donorų transplantuotuose [101-103]. 2013 m. C.W. Olanow ir P. Brundin, apibendrinę pastarojo dešimtmečio klinikinius stebėjimus, eksperimentus bei pavienius pranešimus, postuluoja hipotezę, kad alfa-

sinukleinas yra į prioną panašus baltymas, galintis savaime keisti erdvinę struktūrą ir sukelti neurodegeneraciją [104]. Autoriai nurodo keletą panašumų tarp PL ir gerai žinomų priono sukeliamų ligų (Creutzfeldt-Jakob ligos, CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker ligos, GSS, šeiminės fatalios insomnijos, FFI): 1) ir priono ligos, ir PL – susiję su amžiumi neurodegeneracinės ligos; 2) būdingas selektyvus specifinių neuronų pažeidimas: prionas (PrP^{Sc}) pažeidžia nedideles konkrečias galvos smegenų sritis (smegenėles ataksinės CJD formos metu, gumburo dorsomedialinius branduolius sergant FFI) arba išplinta (daugumos sporadinių CJD atvejų metu). Sergant PL, alfa-sinukleino nustatyta specifinėse srityse (s.*nigra pars compacta, locus coeruleus* ir kitose), tačiau pažeidimas gali išplisti sergant demencija su Lewy kūneliais; 3) apie 90% sporadiniai, 10% šeiminiai atvejai; 4) būdingi sutrikusios erdvinės struktūros baltyminiai intarpai ($\alpha \rightarrow \beta$); 5) ligos stadijos metu β konformacijos baltymas greitai polimerizuojasi į fibrilinius tinklelius, Lewy kūnelius PL metu ir amiloidines plokšteles sergant patvirtintomis priono ligomis; 6) neuronai asimiliuoja pakitusius baltymus, o šie gali plisti nervinės ašies kryptimi; PrP^{Sc} iš periferinių nervų į nugaros smegenis, o alfa-sinukleinas iš žarnyno bei olfaktorinės srities į specifines CNS dalis. Jei ši hipotezė būtų patvirtinta, tektų iš esmės pakeisti požiūrį į PL, ypač pabrėžiant neuroprotekcinio gydymo svarbą. Tęsiasi α-sinukleino stabilumą palaikančių, imunizacijos, genų inžinerijos būdu sukurtų oligomerų konversiją iš toksinės formos į nekenksmingą sąlygojančių preparatų tyrimas ir paieškos. Kol kas nėra įrodymų, kad PL sergantysis galėtų perduoti ligą sveikiesiems, tačiau, atsižvelgiant į sukauptus duomenis, rekomenduojama histologinius ir patologinius α-sinukleino tyrimus atlitkti laikantis II lygio saugumo priemonių [104].

Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostika.

Klinikinė PL diagnozė šiandien vis dar nustatoma remiantis paciento nusiskundimais, anamneze, klinikinio ištyrimo duomenimis („Parkinsono ligos ir antrinio parkinsonizmo diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodika“; patvirtinta LR sveikatos apsaugos ministro 2011 m. sausio 27 d. įsakymu Nr. V-79 [105]; Jungtinės Karalystės PL draugijos Smegenų banko tikėtinos PL kriterijai (angl. *Queen Square Brain Bank UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria for the diagnosis of Parkinson's Disease*) [106]; Europos neurologų asociacijų federacijos PL diagnostikos nuorodos, 2013 m. [69]).

Jungtinės Karalystės Parkinsono ligos draugijos Smegenų Banko tikėtinos Parkinsono ligos klinikiniai diagnostiniai kriterijai – vieni dažniausiai naudojamų kriterijų (diagnostikos

jautrumas siekia 90% atvejų, patvirtintų autopsija). Kriterijuose akcentuojami trys PL diagnostikos etapai [106]:

1 etapas. Parkinsono sindromo diagnozė:

• Bradikinezė

• Bent 1 požymis iš trijų:

  o Rigidiškumas

  o 4-6 Hz ramybės tremoras

  o Posturalinis nestabilumas, nesukeltas pirminių regos, vestibulinio analizatoriaus, smegenėlių, proprioreceptinio jutimo sutrikimų

2 etapas. Parkinsono ligos atmetimo kriterijai:

• Dažnų insultų anamnezė su progresuojančiais parkinsonizmo simptomais

• Dažnų galvos traumų anamnezė

• Persirgtas encefalitas

• Okulogyrinės krizės

• Gydymas neuroleptikais simptomų pasireiškimo metu

• Daugiau nei vienas sergantis giminaitis

• Ilgalaikė remisija

• Po trijų ligos metų – tik vienpusiai simptomai

• Supranuklearinis paralyžius

• Smegenėlinė simptomatika

• Ankstyvas ir sunkus autonominės nervų sistemos pakenkimas

• Ankstyva ir sunki demencija su atminties, kalbos sutrikimais bei apraksija

• Babinskio simptomas

• KT – smegenų tumoras arba susisiekianti hidrocefalija

• Neigiamas atsakas į gydymą didelėmis levodopos dozėmis (jei nėra malabsorbcijos)

• Kontaktas su MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinu)

3 etapas. Parkinsono ligos diagnostikos kriterijai (būtini 3 ir daugiau požymiai):

• Vienpusė simptomų pradžia

• Ramybės tremoras

• Progresuojanti eiga

• Išliekanti simptomų asimetrija, vyraujant pradinės pusės simptomams

• Labai geras levodopos preparatų poveikis (70%-100%)

• Sunki levodopos preparatų sukelta chorėja

• Teigiamas levodopos preparatų poveikis 5 metus ar ilgiau

• Ligos trukmė 10 metų ar ilgiau.

Net ir laikantis diagnostikos kriterijų, iki 25% atvejų klinikinė PL diagnozė patomorfologiškai nepasitvirtina. Ir atvirkščiai, 10-20% pacientų, kuriems kliniškai diagnozuotos kitos ligos, po mirties nustatoma patologinių PL žymenų [65]. Klinikinių kriterijų tikslumo praktinis pritaikymas priklauso nuo specialisto patyrimo. Pagal T.Foltynie ir C.Williams-Gray, nespecializuoto neurologo suformuluotą klinikinę PL diagnozę įgudęs judėjimo sutrikimų specialistas patvirtina tik 79,1% atvejų [7]. 1999 m. pasiūlyta diagnostinė PL klasifikacija, pagal kurią kliniškai diagnozuojama galima ir tikėtina PL. PL diagnozė patvirtinama tik gavus histopatologinio tyrimo rezultatus [65,106]. *Tikėtina* PL diagnozuojama, jei pasireiškia 3 iš 4 būdingų simptomų (ramybės tremoras, bradikinezė, rigidiškumas, asimetrinė pradžia), jie trunka mažiausiai 3 metus, o PL gydyti skiriami dopaminerginiai vaistai sukelia neabejotiną teigiamą poveikį. *Galima* PL diagnozuojama, kai pasireiškia 2 iš 4 būdingų simptomų, jie trunka mažiau nei 3 metus, pacientas nebūtinai jau vartojo vaistų PL gydyti. Pagal šią klasifikaciją, jei gydymas tinkamomis dopaminerginių vaistų dozėmis neefektyvus arba jo poveikis nepakankamas, reikia ieškoti kitos diagnozės. *Patvirtinta PL* diagnozuojama, kai galimos ar tikėtinos PL diagnozės klinikinius kriterijus patvirtina neuropatologinio tyrimo rezultatai.

2013 m. Europos Neurologų asociacijų federacijos ir judėjimo sutrikimų draugijos rekomendacijose klinikinės PL diagnostikos kriterijai atitinka B rekomendacijų lygį [69] (3.1-2 lentelė), o diagnozei patvirtinti atliekami genetiniai, autonominės funkcijos, uoslės, vaistų, neurofiziologiniai, neuropsichologiniai, vaizdinimo tyrimai bei vaistų mėginiai.

3.1-2 lentelė. Parkinsono ligos diagnostikos metodai. Europos neurologų asociacijų federacijos ir judėjimo sutrikimų draugijos darbo grupės nuorodos [69]

Tyrimo metodai	RL	Pastabos
1. Klinikiniai diagnostikos kriterijai		
1.1. JK Smegenų banko kriterijai [106]	B	Reikalinga kai kurių atmetimo ir papildomų kriterijų peržiūra
2. Genetinis ištyrimas		
2.1. *SNCA* geno taškinės mutacijos ir multiplikacijos	B	Rekomenduojama tirti šeiminę dominantinio paveldimumo PL
2.2. *LRRK2* geno mutacijos, žinomi patogeniniai variantai	B	Rekomenduojama tirti: I. Būdingos eigos šeiminę dominantinę PL II. Sporadinę PL specifinėse populiacijose, kur žinomos pradinės mutacijos
2.3. *GBA* geno mutacijos	B	Tirti specifinių populiacijų šeiminę ir sporadinę PL (*Ashkenazi* žydai), ieškant pradinių mutacijų
2.4. *Parkino, PINK1, DJ-1* mutacijos	B	Tirti: I. Šeiminė PL, kai pradžios amžius <50 metų ir įtariamas recesyvinis

		paveldimumas II. Sporadinę PL, kai pradžios amžius <40 metų
2.5. *ATP13A2, PLA2G6, FBX07* mutacijos	B	Rekomenduojama tirti labai ankstyvos pradžios PL, kai neigiamas tyrimas dėl parkino, PINK1, DJ-1 genų
3. **Autonominės funkcijos tyrimas**		Nepakanka įrodymų
4. Uoslės tyrimai (angl. *Smell Test*, UPSIT,): 4.1. Diferencijuojant PL ir atipinį bei antrinį parkinsonizmą 4.2. Diferencijuojant idiopatinę PL ir recesyvinius PL variantus 4.3. Premotorinės PL diagnostikai	A	Atlikti kartu su kitais atrankos tyrimais
5. **Vaistų mėginiai (L-dopa, apomorfinas)** 5.1. PL diagnozės nustatymas 5.2. Diferencinė PL ir atipinio parkinsonizmo diagnostika		Nerekomenduojama
6**. Neurofiziologiniai tyrimai** 6.1. EEG 6.2. Sukeltieji potencialai 6.3. Miego tyrimai 6.4. Tremoro tyrimai 6.5. EMG/ENG		Nepakanka įrodymų
7**. Pažinimo funkcijų tyrimai** 7.1 .Pradinis ištyrimas įtariant PL	A	Rekomenduojama: I. Anamnezė iš slaugytojo, partnerio II. Trumpas ištyrimas, atlikus atrankos testus dėl PMES, psichozės, sunkios depresijos
8**. Neurologiniai vaizdinimo tyrimai**		Rekomenduojama atlikti kartu su atrankos tyrimais
8.1. Transkranijinė sonografija		
8.1.1. PL ir atipinio bei antrinio parkinsonizmo diferencinė diagnostika	A	
8.1.2. Ankstyvos PL diagnostika	A	
8.1.3. Asmenų, turinčių padidėjusią riziką sirgti PL, atranka	A	
8.2. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)		
8.2.1. Konvencinė 1,5-T MRT – MSA ir PL diferencinė diagnostika: kiauto, tilto, smegenėlių atrogija, apvado simptomas, vidurinių smegenėlių kojyčių intensyvumo padidėjimas	A	
8.2.2. Konvencinė 1,5-T MRT – PSP ir PL diferencinė diagnostika: vidurinių smegenų atrofija, kolibrio požymis	B	
8.2.3 Konvencinė 1,5-T MRT – PSP ir PL diferencinė diagnostika: viršutinių smegenėlių kojyčių atrofija	C	
8.2.4 1,5-T DWI-MRT: MSA ir PL diferencinė diagnostika: kiauto difuzijos pakitimai	A	
8.2.5 1,5-T DWI-MRT: PSP ir PL diferencinė diagnostika: viršutinių smegenėlių difuzijos pakitimai	B	
8.3 Radionuklidinė kompiuterinė tomografija (RKT)	A	Dideli tyrimo kaštai
8.3.1 DAT Scan-RKT: diferencinė esencialinio tremoro ir PL diagnostika		
8.3.2 I^{123}--MIBG RKT: diferencinė PL diagnostika nuo MSA ir sveikų asmenų		
8.4 Pozitronų emisijos kompiuterinė tomogradija (PET)		Nepakanka įrodymų
Paaiškinimai: RL – rekomendacijų lygis, DATScan – I^{123}-FP-CIT RKT; DWI -MRT - difuzijos magnetinio rezonanso tomografija; MIBG - metajodobenzilguanidinas; MSA – multisisteminė atrofija; PL – Parkinsono liga; PSP- progresuojantis supranuklearinis paralyžius; JK – Jungtinė karalystė; PMES – paradoksinio miego elgesio sutrikimas [69].		

Tačiau mokslui sparčiai žengiant į priekį, viena svarbiausių šiuolaikinės diagnostikos paieškų ir tyrimų krypčių – tai ankstyvas PL diagnozės nustatymas iki motorinių simptomų atsiradimo, kuris atvertų naujas galimybes neuroprotekcijai, perspektyvių vaistų tyrimams, o pačiam ligoniui būtų galima kur kas anksčiau pradėti optimalų gydymą nemedikamentinėmis ir medikamentinėmis, ligos eigą galimai stabilizuojančiomis priemonėmis.

Ankstyvos Parkinsono ligos simptomai. Klasikiniai motoriniai simptomai yra gerai žinomi nuo D. Parkinsono ir J.M. Charcot laikų [65], o ligos eiga – lėtai progresuojanti: 1) tremoras (75-90% pacientų) - 4-6Hz dažnio distalinis nedidelės amplitudės ramybės ar/ir veiksmo metu, galūnių, rečiau galvos, apatinio žandikaulio, liežuvio, liemens; 2) rigidiškumas **(**89-99% pacientų) dėl vienodai padidėjusio agonistinių, antagonistinių ir sinergistinių raumenų tonuso, subjektyviai apibūdinamas kaip sukaustymas; tęsiant pasyvius judesius, pasipriešinimas paprastai didėja; 3) bradikinezė (sulėtėję judesiai) ir hipokinezė (skurdūs judesiai) – 77-98% pacientų; 4) asimetrinė motorinių simptomų pradžia (72-75% pacientų); 5) posturalinis (vertikalios padėties) nestabilumas - dažniausiai progresuojančios PL simptomas (M. H. Hoehn ir M. D. Yahr duomenimis, per 5 metus nuo ligos pradžios išryškėja 37% pacientų). Ankstyvieji PL motoriniai simptomai [106], kurie gali neatitikti JK Smegenų banko klinikinės diagnostikos kriterijų, tačiau rodo progresuojančią dopamino stoką strionigralinėje sistemoje: vienpusis sinkinezių sumažėjimas, smulkiųjų vienos rankos judesių bradikinezė, subjektyvus judesių sulėtėjimo jausmas, hipokinezė alternuojančių judesių metu, eisenos netolygumas, vienpusis ramybės tremoras.

Nemotorinių PL simptomų spektras labai platus: autonominė disfunkcija (hiperaktyvi šlapimo pūslė, obstipacijos, seksualinė disfunkcija, simpatinė širdies denervacija, ortostatinė hipotenzija, seborėja, hipohidrozė, hipersalivacija), jutimo sutrikimai (skausmas, parestezijos, hiposmija/anosmija, sakadų, erdvinio matymo ir kiti regos sutrikimai), neuropsichiatriniai simptomai (emocinės pusiausvyros netekimas, depresija, kognityviniai sutrikimai, apatija, nerimas, nuovargis, psichoziniai bei miego sutrikimai).

Pastaraisiais metais ypatingai pabrėžiama ankstyvųjų nemotorinių PL simptomų svarba [93,107-111], nes uoslės sutrikimas būdingas daugiau nei 80% sergančių ankstyva PL (tačiau pasitaiko 1 iš 3 vyresnio amžiaus PL nesergančių žmonių); paradoksinis miego elgesio sutrikimas, PMES [108,109] – 50% sergančių ankstyva PL, bent pusei iš jų atsiranda anksčiau už motorinius simptomus; autonominiai simptomai, ypač obstipacijos, būdingi 40-90% ankstyva PL sergančiųjų (tačiau pasitaiko 1 iš 3 asmenų bendroje populiacijoje); rečiau pasitaiko širdies ritmo autonominis variabilumas (paplitimas neaiškus, nustatomas RKT su

metajodobenzilguanidinu, MIBG, gali būti bendroje populiacijoje); depresija (30-40% ankstyva PL sergančiųjų, 30% to paties amžiaus bendros populiacijos asmenų); regos sutrikimai (sakadų, spalvų skyrimo, pakitimai optinės koherentinės tomografijos bei retinografijos metu – dažnis nežinomas); pažinimo sutrikimai (tyrimų stadija, 20-30% *de novo* PL pacientų) [93].

Miego sutrikimai – vieni iš dažniausių PL nemotorinių simptomų, pasitaiko 60-98% pacientų. Jie susiję su blogesne gyvenimo kokybe, gali lemti dėmesio ir atminties sutrikimus, reakcijos laiko pailgėjimą bei sumažėjusį darbingumą, padidėjusį nuovargį, o specifinis gydymas skiriamas tik 20% ligonių [108,109]. Miego sutrikimų spektras jau ankstyvoje PL stadijoje labai platus: būdinga nemiga, mieguistumas dieną, PMES, neramių kojų sindromas, pasitaiko ir miego apnėjos.

Nemiga vargina 54-60% pacientų, būdingi ir miego iniciacijos, ir miego palaikymo sutrikimai, nors pastarieji pasitaiko dažniau. Nemigos patogenezės tyrimai rodo, kad cholinerginių neuronų degeneracija pamato branduoliuose ir smegenų kamiene sutrikdo REM miegą, serotoninerginių neuronų degeneracija siūlės branduoliuose sukelia lėtųjų bangų miego pakitimus. Nemigą gali sukelti ir antrinės priežastys: užmigimą sutrikdyti gali nerimas, depresija. Progresuojant PL, miego tęstinumą sutrikdo motorinės priežastys (naktinė akinezė, distonijos, klinikiniai motoriniai ir nemotoriniai svyravimai, periodiniai galūnių judesiai) ar nikturija.

Mieguistumas dieną sergant ankstyva PL vargina apie 15-30% pacientų, tačiau padažnėja ligai progresuojant ir vartojant dopaminerginių ar slopinančių CNS vaistų (iki 76% pacientų) [109,110]: sutrumpėja miego latencija, padidėja tikimybė užmigti ramioje aplinkoje, o kai kuriems pacientams pasitaiko ne tik padidėjęs mieguistumas, bet ir staigaus užmigimo priepuoliai (3,8-22,8%). Tokie priepuoliai ypač pavojingi vairuojantiems ar dirbantiems specializuotą darbą su besisukančiais mechanizmais, ties atvira ugnimi ar vandens telkiniais, aukštyje. Mieguistumą sukelia centriniai už miego-budrumo ciklą atsakingų sričių pažeidimai, kurių patofiziologija artima narkolepsijai, tačiau ir ankstyvos PL metu gali prisidėti antrinės priežastys: depresija, vyresnis amžius, vyriška lytis, dopaminerginis gydymas ir didelis komorbidiškumas. Dauguma autorių nurodo, kad mieguistumas dieną nėra susijęs su nakties miego sutrikimais [108-111].

Įvairių autorių nurodomas PMES dažnis svyruoja (33-69% pacientų). Skirtingų tyrimų duomenys gali skirtis, nes tiriant klausimynais dažniausiai nustatomas mažesnis PMES paplitimas, nei polisomnografiją naudojančiose studijose. Pacientai savo sapnų dažnai neatsimena, o elgesys miego metu gali likti nepastebėtas, jei yra nedidelio intensyvumo ar

panašus į motorinius PL simptomus bei periodinius galūnių judesius. Prospektyvinių tyrimų metu pastebėta, kad per 5 m. 28-45%, o per 10 m. 45-65% pacientų, kuriems nustatomas idiopatinis PMES, ilgainiui suserga alfa-sinukleinopatija (PL, Lewy kūnelių demencija, multisistemine atrofija). Nuo PMES pradžios iki PL ar kitų parkinsonizmo sindromų debiuto gali praeiti 10-15 m PMES pasireiškia elgesio reakcija į gyvybingus ir dažniausiai gąsdinančius sapnus: pacientai gali kalbėti, juoktis, šaukti, gestikuliuoti, spardytis, atlikti kitus panašius veiksmus miego metu. PMES padeda diagnozuoti polisomnografijos tyrimas, kurio metu REM miego fazėje nebūna atonijos. PMES PL metu susijęs su ankstyvais pažeidimais paradoksinį miegą reguliuojančiose apatinės smegenų kamieno dalies struktūrose, tokiose kaip *nucleus reticularis, nucleus gigantocellularis, locus ceruleus*.

Neramių kojų sindromas (NKS) PL metu, apibūdinamas nemaloniais pojūčiais galūnėse, pasireiškiančiais ramybės būsenoje vakarais bei naktimis ir sumažėjančiais judinant kojas, vargina iki 35% sergančiųjų PL [111]. Olandijoje vykusio PROPARK tyrimo duomenimis [112], NKS diagnozuotas 11% PL pacientų NKS (69% moterų) ir koreliavo su PL sunkumu, depresiškumu, mieguistumu dieną bei kognityviniais sutrikimais. PL pacientai NKS simptomais gali apskritai nesiskųsti, kadangi laiko juos natūralia PL dalimi, nebent būtų užduoti specialūs klausimai. PL metu NKS simptomus gali maskuoti dopaminerginis gydymas. Svarbiausias NKS patofiziologinis mechanizmas PL metu – dopaminerginė disfunkcija (PET nustatyta, kad dryžuotame kūne sumažėja D2R, sutrinka dopamino transportas), mezokortikolimbinių ir pagumburio dopaminerginių neuronų degeneracija, adrenerginė disfunkcija (*locus coeruleus* degeneracija) [113,114]. NKS svarbiausi klinikiniai simptomai (ir diagnostikos kriterijai): 1) galūnių (ypač kojų) dizestezijos, verčiančios ligonį judėti; 2) motorinis aktyvumas palengvina jutiminį diskomfortą; 3) simptomų pasunkėjimas poilsio metu; 4) būdingas paros ritmas ir ciklišKumas (simptomų atsiradimas/pasunkėjimas vakare bei pirmoje nakties pusėje. Su NKS PL metu susijusios būklės: 1) periodiniai galūnių judesiai miego metu – tai ne mažiau nei 4 pakartotiniai, ritmiški kojų judesiai miego metu (dorsalinė pėdos ir kojos nykščio fleksija, kartais ir kelio bei klubo fleksija). Judesiai gali būti vienpusiai ar abipusiai ir dažnai pažadina pacientą; jie ne visada susiję su neramių kojų sindromu; 2) miego sutrikimai (sunku užmigti, dažni pabudimai); 3) periodiški galūnių judesiai bundant.

Miego apnėja vargina 20-60% PL sergančiųjų, iki 71,8% jų knarkia [114,115]. Kadangi PL pacientų kūno masė nesiskiria ar net yra mažesnė nei kontrolinių tiriamųjų, manoma, kad miego apnėją PL metu lemia viršutinių kvėpavimo takų raumenų disfunkcija, spirometrinių

tyrimų duomenimis nustatoma 24-65% PL pacientų ir gali būti aptinkama nesant klinikinių simptomų.

Nuovargis būdingas iki 59% sergančiųjų PL [42,44,45]. Apklausus PL sergančius pacientus, nustatyta, kad nuovargis PL metu skiriasi nuo nuovargio, patiriamo dėl miego stokos ar mieguistumo, nuo patirto nesergant PL, yra neįprastai stiprus. Nuovargio trukmė ir pradžia yra nenuspėjamos, nesusiję su ankstesne veikla. Nuovargis tiesiogiai ir netiesiogiai prisideda prie aktyvumo apribojimo ir sutrikdo dalyvavimą kasdieninėje veikloje.

Nuotaikos sutrikimai (depresija, nerimas), apatija, psichozė [35,36,44,45,58] įvairiose PL stadijose gerai išnagrinėti, tačiau jau prieš pasireiškiant būdingiems PL klinikiniams simptomams keičiasi asmenybė, sutrinka sugebėjimas atstatyti emocinę pusiausvyrą, džiaugtis gyvenimu (anhedonija), vertinti humorą, išreikšti emocijas žodžiais (aleksitimija). Tiriant ankstyva PL sergančiųjų emocijas, pastebėta, kad anksčiausiai sutrinka veido išraiškų atpažinimas ir emocinė prozodija, ypač negatyvi, mimikos formavimasis ir jos verbalinė išraiška [116]. Atliekant psichologinius tyrimus, PL segantiesiems labai svarbūs užduoties emociniai aspektai – instrukcijos, stimulo pobūdis, užduoties tipas, pavaizduota emocija. Psichologai pabrėžia, kad emocinių tyrimų rezultatai susiję ir su PL paciento vartojamais vaistai, depresija, kognityvine būkle, regimosios erdvinės orientacijos gebėjimais. J.Peron [116] ir A.J.Harding [117] nurodo, kad svarbiausi patofiziologiniai emocinių sutrikimų mechanizmai sergant PL yra šie: migdolinio kūno funkcijos sutrikimas, bazolateralinio branduolio neuronų degeneracija (pagal A.J.Harding su bendraautoriais, nustatyta atiekant nedementiškų PL pacientų autopsijas), sutrikusi dopaminerginių laidų ar/ir pamato branduolių funkcija už emocijų generavimą atsakingose srityse. Funkcinės magnetinio rezonanso tomografijos (fMRT) tyrimais patvirtinta, kad dopamino stoka mezolimbinėse srityse sutrikdo limbinės kilpos, siejančios pamato branduolius su orbitofrontaline žieve, funkciją [118]. Emocinė aprozodija vystosi dėl sutrikusios gumburo, kiauto ir uodeguotojo branduolio galvos sąveikos bei sutrikusios *nucleus subthalamicus* (STN) reakcijos į vokalinę emocijų išraišką [117]. Atliekant fMRT, nustatyta, kad sutrinka migdolinio kūno ir dopaminerginės sistemos ryšys, todėl išnyksta normalus šio branduolio atsakas į emocinius dirgiklius. Medikamentinė dopamino substitucija šį atsaką iš dalies atkuria [118]. Emocinės pusiausvyros (angl. *resilience*) atkūrimo sutrikimas ankstyvos PL metu **k**oreliuoja su didesne negalia ir blogesne gyvenimo kokybe, bet ne su ligos sunkumu [119]. Geresne emocine pusiausvyra pasižyminčių PL pacientų mažesnis apatiškumas, depresija, nuovargis, optimistiškesnis asmenybės profilis padeda prisitaikyti prie lėtinės ligos. B.J.Robottom teigia, kad emocinės pusiausvyros stoka – savarankiškas rizikos veiksnys, subtilus afektinis

simptomas [119]. PL pacientai dažniau anhedoniški ir pasižymi sumažėjusiu gebėjimu įvertinti humorą, lyginant su sveikais asmenimis [120]. Sutrikęs humoro vertinimas, A.Thaler duomenimis [120], nekoreliuoja su depresiškumu ir nerimu, nors jo metu taip pat nustatoma D3 dopamino receptorių, lokalizuotų daugiausiai limbinėje sistemoje, disfunkcija, kuri siejama su apatija, anhedonija ir depresija PL metu. Nurodoma, kad depresija ankstyvos PL metu - stipriausiai įtakojantis gyvenimo kokybę veiksnys PL metu, dažniausia psichiatrinė problema, potencialus ankstyvas premotorinės PL žymuo [45], tačiau yra nepakankamai įvertinama ir diagnozuojama [45,121]. Pasak M.R. Lemke, būdingas bimodalinis depresijos pasiskirstymas: ji dažnesnė PL pradžioje, rečiau pastebima vidutinio sunkumo ligos metu ir padažnėja ar pasunkėja pažengus ligai [122]. Su PL susijusios depresijos diagnostika pagrįsta subjektyviais patiriamais simptomais: būdingas tuštumos ir beviltiškumo jausmas, sumažėjusi reakcija į emocinius stimulus, sugebėjimo džiaugtis ir jausti malonumą praradimas. Tik 25% pacientų, kuriems PL metu nustatyta depresija, vartoja specifinį gydymą [45,121].

Sergant PL gali išsivystyti priklausomybei prilyginami elgesio sutrikimai - impulsų kontrolės sutrikimas (IKS), dopaminerginės dizinhibicijos sindromas, dopamino agonistų nutraukimo sindromas [123-126]. Tai grupė sudėtingų elgesio sutrikimų metu, kuriems būdingas nesugebėjimas atsispirti impulsui ar polinkiui atlikti tam tikrą veiksmą, kuris potencialiai žalingas pačiam asmeniui arba kitiems. Pasitaiko 6-21% pacientų, nevartojančių vaistų PL gydyti, dažnesni nei bendroje populiacijoje [123], neigiamai veikia paciento ir jo artimųjų gyvenimo kokybę [126], nepakankamai diagnozuojami gydytojų ir dažnai neatpažįstami ar neįvardinami pacientų ar jų artimųjų bei slaugytojų. Ši patologija dažniau pasitaiko vartojant neergotinių dopamino agonistų [123], – H.D.Weiss duomenimis, net 1 iš 7 PL pacientų [125], arba pacientams, kurie gydomi giliosios pamato branduolių stimuliacijos metodu [124]. IKS ir apatija PL metu yra priešingi, tačiau neretai kartu egzistuojantys fenomenai, kurie sutrikdo motyvaciją ir elgesį. IKS susijęs su jaunesniu PL pradžios amžiumi, nerimastingumu, didesne dopaminergine stimuliacija ir sunkesne motorine būkle. IKS klinikiniai variantai [126, 127]: 1) patologinis lošimas (kazino, internete, loterijos, trinami bilietai, lažybos, automatai): 5,0-6,1%; 2) hiperseksualinis elgesys (priekabiavimas, prostitucija, orientacijos keitimas, masturbacija, veikla telefonu, pornografija): 2,4-3,6%; 3) kompulsyvus apsipirkinėjimas (perkama per daug vienodų ar nereikalingų, nenaudojamų daiktų): 0,7-5,7%; 4) kompulsyvus valgymas (dideliais kiekiais, greičiau nei įprastai, neišalkus ar kol pasijuntama persivalgius, kitokio maisto nei anksčiau): 4,3%; 5) beatodairiškas atsidavimas pomėgiams (konkrečios užduotys, pomėgiai, organizuota veikla: rašymas, dažymas, sodininkystė, mezgimas,

remontas, kolekcionavimas, kompiuterio naudojimas): 3-6%; 6) betikslė elgsena su daiktais (valymas, tvarkymas, čiupinėjimas, rūšiavimas, rinkimas, perstatymas, kaupimas): 4-5%; 7) vaistų PL gydyti kompulsyvus, perteklinis vartojimas (per daug) – prilyginamas dopaminerginės dizinhibicijos sindromui, pasitaiko iki 10% vartojančių vaistų PL gydyti.

IKS rizikos faktoriai [126]: 1) dopamino agonistų vartojimas didina IKS riziką nuo 6,1% nevartojant vaistų iki 13,7% [127], ypač pramipeksolis, ropinirolis, kabergolinas, pergolidas; 2) vyriška lytis (ypač hiperseksualumui ir lošimui); 3) viengungio statusas; 4) dabartinis cigarečių rūkymas; 5) piktnaudžiavimo alkoholiu ar polinkio azartiniams lošimams anamnezė; 6) polinkis į alternatyvias technologijas ir beatodairiškas naujovių siekimas; 7) dažnesnė vaistų sukelta hipomanija ar manija; 8) sutrikęs planavimas; 9) pridėtinis levodopos vartojimas; 10) selegilinas, rasagilinas; 11) gilioji pamato branduolių stimuliacija. DOMINION tyrime amantadinas padidino 17,6% įvairių IKS (nuo 12,4% nevartojant šio vaisto, $p<0,001$), o ypač patologinio lošimo riziką - nuo 4,2% nevartojant vaisto iki 7,4% vartojant amantadino [128]. IKS diagnozuojami remiantis Psichikos ligų diagnostikos ir statistikos vadovu (angl. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders,* DSM), kurio penktasis leidimas pasirodė 2013 m. [129].

Dopaminerginės dizinhibicijos sindromas – priklausomybei prilyginama būklė, kai pacientas savo nuožiūra gausiai ir nekontroliuojamai vartoja dopaminerginių vaistų. Būdinga, kad atsiranda psichologinė ir fizinė priklausomybė, nerimastingumas, ignoruojami vaistų sukelti nepageidaujami reiškiniai.

Psichoziniai simptomai ligos pradžioje reti, tačiau manoma, kad ankstyvos PL metu dėmesio sutrikimas gali būti susijęs su ankstyvu regos iliuzijų bei haliucinacijų vystymusi, vartojant vaistų PL gydyti nedidelėmis dozėmis [49] arba jų nevartojant [49].

Pastaraisiais metais pasirodė įvairių autorių publikacijos apie ankstyvos PL metu nustatytus dėmesio, vykdomųjų funkcijų, regos erdvinės orientacijos, atminties, kalbos sutrikimus, kuriuos aptarsime kitame skyriuje. Apibendrinant įvairių autorių duomenis, kiekvienam pacientui pasireiška po 9-12 nemotorinių simptomų [130], kurie, nepaisant savo svarbos ir vis didėjančio dėmesio mokslinėje literatūroje, klinikinėje praktikoje vis dar sunkiai atpažįstami ir dažnai nepakankamai gydomi. Iki 50-62% nemotorinių simptomų, ypač šlapinimosi ar lytinės funkcijos sutrikimų, dėl įvairių priežasčių (pacientų nežinojimo, kad simptomas gali būti susijęs su PL, gėdos ir nenoro kalbėti apie tam tikrus simptomus ar tiesiog laiko stokos konsultacijos metu) lieka net neišsakyti gydytojams [93,107-111,130].

Ankstyvos Parkinsono ligos diferencinė diagnostika. PL reikia atskirti nuo depresijos, apatijos, esencialinio ir kitų tremoro rūšių, Lewy kūnelių demencijos, multisisteminės

atrofijos, MSA, progresuojančio supranuklearinio paralyžiaus, PSP, kortikobazinės ganglioninės degeneracijos, KBD, kraujagyslinės ir kitos kilmės parkinsonizmo sindromų. Esencialinis tremoras labiau išryškėja veiksmo metu, gali būti posturalinis, galvos ir balso klosčių, būdingesnė šeiminė anamnezė. PL ir esencialinio tremoro diferencinei diagnostikai rekomenduojama RKT su presinapsinio dopamino transporterio radioligandu I^{123}-FP-CIT.

Parkinson-plius sindromą reikia įtarti, kai: 1) nėra arba nepakankamas atsakas levodopai ar dopamino agonistams ankstyvoje ligos stadijoje; 2) ankstyvos pradžios demencija; 3) ankstyvos pradžios posturalinis nestabilumas; 4) ankstyvos pradžios haliucinozė arba psichozė nuo mažų levodopos preparatų ar dopamino agonistų dozių; 5) nustatomi šie akių simptomai: vertikalaus žvilgsnio paralyžius, mirksėjimas sakadų metu, okulogirija, nistagmas, blefarospazmas, vokų apraksima; 6) yra piramidinė simptomatika, kurios nesąlygoja buvęs insultas ar nugaros smegenų pažeidimas; 7) ankstyvi autonominiai simptomai – ortostatinė hipotenzija, inkontinencija; 8) ženkli motorinė apraksija; 9) svetimos galūnės (angl. *alien-limb*) fenomenas; 10) ženkli simptomų simetrija ankstyvoje ligos stadijoje; 11) ašiniai simptomai sunkesni nei galūnių.

Ankstyvos Parkinsono ligos gydymas. Remiantis Europos neurologų asociacijų federacijos ir judėjimo sutrikimų draugijos PL gydymo 2013 m. rekomendacijomis [133], gydymo pradžios laikas tiksliai nėra apibrėžtas; jei PL simptomai daro įtaką ligonio gyvenimo kokybei, rekomenduojama gydyti. Būtina atsižvelgti į veiksnius, susijusius su vaistu (simptominis efektas, motorinių komplikacijų prevencija, saugumas, vartojimas, kaštai), su ligoniu (simptomai, amžius, poreikiai, lūkesčiai, komorbidiškumas, socioekonominė padėtis), su aplinka (šalies vaistų rinka, sveikatos draudimo bei vaistų kompensavimo sistema ir pan.). Nėra vieningos stereotipinės taktikos visose Europos šalyse. Vaisto pasirinkimas priklauso nuo poveikio motoriniams simptomams (geresnis levodopos preparatų), motorinių komplikacijų rizikos (didesnė jauniems pacientams, dopamino agonistų vartojant vystosi vėliau), neuropsichiatrinių komplikacijų (dažnesnės vyresniems, sutrikusių kognityvinių funkcijų pacientams; vartojant dopamino agonistų). Ankstyvos PL gydymo taktika pateikta 3.1-3 lentelėje [133]. Įvertinus, kad vėliau pradėjusių vartoti rasagilino ankstyva PL sergančių asmenų motorinė būklė pablogėjo ženkliau, nei tų, kurie pradėjo vartoti jo anksčiau, teigiama, kad rasagilinas yra galimo (angl. *possibly efficacious*) ligos eigą keičiančio poveikio preparatas. Ankstyvos PL metu būtina gydyti nustatytus nemotorinius simptomus: depresiją – tricikliniais antidepresantais, serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (rekomendacijų lygio nėra); mieguistumą – persvarstyti dopaminerginio gydymo taktiką, nes visi dopaminerginio poveikio vaistai gali sukelti mieguistumą; modafinilis (B rekomendacijų

lygis); obstipacijas – makrogolis; erekcijos sutrikimus – sildenafilis, dopamino agonistai (geros klinikinės praktiks rekomendacijos).

3.1-3 lentelė. Ankstyvos Parkinsono ligos gydymo taktika, remiantis Europos neurologų asociacijų federacijos nuorodomis [133].

Vaistų klasė	**RL**
I. Ankstyvos Parkinsono ligos pradinio gydymo taktika	
MAO-B inhibitorius: selegilinas, rasagilinas	A
Dopamino agonistas, oralinė arba pleistro forma:	
- pramipeksolis, piribedilis, ropinirolis (greito ar modifikuoto atpalaidavimo) monoterapijai, rotigotinas	A
- ankstyvas gydymas jaunesniems ligoniams	GKP
- ergotai (pergolidas, bromokriptinas, kabergolinas) ne pirmo pasirinkimo dėl nepageidaujamų fibrozinių reiškinių;	Nėra
Levodopa	A
- ankstyvas levodopos kontroliuojamo atsipalaidavimo formų arba entakapono skyrimas neperspėja motorinių komplikacijų išsivystymo	A
Amantadinas arba anticholinerginis preparatas	B
Reabilitacija (fizinė ir kalbos terapija): trūksta duomenų.	Nėra
II. Ankstyvos Parkinsono ligos gydymo taktika, kai pradėtas dopaminerginis gydymas	
Jei gydomas dopamino agonistu:	
- didinti dozę	GKP
- pereiti prie kito dopamino agonisto	C
- pridėti levodopos preparatų	GKP
Jei gydomas levodopa:	
- didinti dozę	GKP
- pridėti dopamino agonistą	GKP
- pridėti KOMTI, kai prasideda fliuktuacijos vyresniems arba įvairaus amžiaus keliomis ligomis sergantiems asmenims	GKP
III. Sunkaus tremoro gydymas	
Jei žymus tremoras tęsiasi įprastai gydant dopaminerginiu vaistu ar amantadinu, rekomenduojamas toks ramybės tremoro gydymas:	
- anticholinerginiai preparatai	GKP
- klozapinas	B
- betaadrenoblokatoriai (propranololis)	Nėra
- gilioji pamato branduolių stimuliacija	Nėra
Paaiškinimai: RL – rekomendacijų lygis, MAO-B – monoaminooksidazė B, GKP – geros klinikinės praktikos rekomendacijų lygis, KOMTI – katecholoksimetiltransferazės inhibitoriai	

Premotorinės Parkinsono ligos koncepcija. Vienpusį tremorą ar bradikinezę, subtilius eisenos pakitimų, elgesio ir, galbūt, pažinimo funkcijų sutrikimų galima nustatyti bent 5 m. iki klinikinės PL diagnozę atitinkančių simptomų komplekso atsiradimo. Šių simptomų pradžią R.Bhidayasiri ir D.D.Truong sieja su sandūra tarp 2 ir 3 patologinės stadijos pagal H.Braak [131]. Pagal šią teoriją, premotorinėje PL stadijoje, kai stebimi pakitimai enterinėje nervų sistemoje, n.vagus motoriniame branduolyje, uodžiamąjame stormenyje (1 stadija) bei pailgosiose smegenyse ir tilto dangtyje (2 stadija), dar nėra motorinių simptomų (kadangi dar nepažeistos vidurinių smegenų struktūros), tačiau jau galima aptikti įvairius nemotorinius simptomus. Išsiaiškinta, kad uoslės sutrikimai, paradoksinio miego elgesio sutrikimas,

obstipacijos, disautonomija, nikturija, erektilinė disfunkcija pasireiškia 10-20 m. prieš motorinių simptomų atsiradimą, o kiti miego sutrikimai bei depresija - prieš 5-10 m. Siūlomi diagnostikos algoritmai, pagal kuriuos, remiantis nemotorinių simptomų nustatymu, galima būtų įvertinti PL riziką ir sukurti PL prognozavimo modelį [131,132,134]. 2013 m. A. Noyce su bendraautoriais, remdamiesi tyrimo PREDICT-PD rezultatais, paskelbė ankstyvos PL prognozavimo modelį pagal uoslės, rankų pirštų judesių ir PMES ištyrimo rezultatus [134]. Tyrimo metodai, kurie gali padėti nustatyti premotorinės stadijos PL: uoslės tyrimas, neuropsichologinis tyrimas, galvos smegenų kamieno transkranijinė sonografija, radionuklidinė kompiuterinė tomografija, RKT, su I^{123}-FP-CIT, pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija, PET, su 18(F) fluorodopa, genetiniai tyrimai [132]:

Uoslės tyrimas. Hiposmija ar anosmija būdinga 73-90% sergančiųjų ankstyva PL; uoslė nesutrinka sergant esencialiniu tremoru, progresuojančiu supranuklearinu paralyžiumi, kortikobazine ganglionine degeneracija ir multisistemine atrofija [69]. Uoslė tiriama kiekybiniais testais (UPSIT, *Smell Test*); tyrimo jautrumas iki 80%, specifiškumas nedidelis (33% bendros populiacijos gali patirti uoslės susilpnėjimą).

Transkranijinė juodosios medžiagos sonografija. Galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos (JM) hiperechogeniškumo fenomenas sergant PL jau yra gerai žinomas ir pripažintas pasaulyje, tačiau jo priežastis nėra galutinai išaiškinta. Pagal D.Berg, labiausiai tikėtina priežastis - patologinis geležies kaupimasis vykstant dopaminerginės degeneracijos procesui [53,54, 135-138]. Lyginant sergančiųjų PL ir kontrolinių asmenų TKS tyrimo duomenis, JM hiperechogeniškumas ir padidėjęs plotas gali būti aptinkamas apie 90% sergančiųjų PL ir 4-14% populiacijos asmenų, kurie neturi klinikinių parkinsoninio sindromo požymių [53,137]. Vienur nurodoma, kad JM echogeniškumas koreliuoja su PL stadija pagal Hoehn-Yahr skalę ir ligos trukme [53,54], tačiau kiti autoriai atitikimų tarp TKS pokyčių ir PL progresavimo nerado, laikydami JM hiperechogeniškumą stabiliu, neprogresuojančiu (skirtingai nuo RKT) dopaminerginės patologijos žymeniu [135-138]. Atipinio parkinsoninio sindromo atvejais gali būti randami *nucleus lenticularis* ultragarsiniai pokyčiai [139,140]. H.Stockner nurodo, kad JM echogeniškumo tyrimai leidžia pakankamai patikimai diferencijuoti PL ir esencialinį tremorą [141]. Kol kas nėra aišku, ar asimptominis JM hiperechogeniškumas, randamas iki 9% normalioje populiacijoje, žymi ankstyvą PL iki motorinių ir kitų ligos simptomų atsiradimo, ar šie pokyčiai yra sąlygoti kitų priežasčių [53,54, 142, 143]. Kontraversiški ultragarsinio (TKS) ir radionuklidinio (dopaminerginės disfunkcijos vaizdinimo su I^{123}-FP-CIT) vaizdinimo rezultatų palyginimai. Didesnė dalis tyrėjų neranda koreliacijos tarp JM hiperechogeniškumo ir dopaminerginių neuronų

degeneracijos išreikštumo, patvirtinamo I^{123}-FP-CIT RKT tyrimu [54,144], greičiausiai dėl skirtingų šiuos procesus apsprendžiančių patologijos mechanizmų. Tačiau 2009 m. paskelbti D. Weise ir kt. tyrimo rezultatai parodė teigiamą ryšį tarp JM echogeniškumo laipsnio ir SPECT tyrimu randamo dopaminerginio deficito bei klinikinio PL sunkumo. Ankstyvos Parkinsono ligos metu juodosios galvos smegenų kamieno medžiagos įvertinimo TKS metodu jautrumas 70-88,9%, specifiškumas 60-90% [145,146].

Radionuklidinė kompiuterinė tomografija su I^{123}-FP-CIT preparatu. Šiuo metu jautriausias ir specifiškiausias ankstyvos PL vaizdinimo tyrimas – tai RKT (angl. *single photone emission computer tomography,* SPECT) su radiofarmaciniu preparatu 123-jodo-beta-karbometoksi-3-beta-(4-jodofeniltropan) arba I^{123}-FP-CIT (sin. I^{123}-*Ioflupane*, DatSCAN), kuris selektyviai prisijungia prie presinapsinio dopamino transporterio (DAT) dryžuotojo kūno srityje ir laikomas dopaminerginės sistemos degeneracijos žymeniu. RKT vis plačiau naudojama nuo 2000 - 2002 m. PL ir esencialinio tremoro, neaiškių parkinsoninių sindromų, taip pat Lewy kūnelių demencijos ir Alzheimerio ligos diferencinei diagnostikai. RKT vaizdai ankstyvose PL stadijose rodo sumažėjusio radiofarmacinio preparato telkimąsi pažeidimui priešingo pusrutulio kiaute. Pacientams RKT tyrimas atliekamas įprastu kompiuterinės tomografijos aparatu gama kameroje, prieš tai suleidus į veną radiofarmacinį preparatą, kurio dėka galima įvertinti dopaminerginės nigrostriatinės sistemos neuronų integralumą. Klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad RKT su **I^{123}-**joflupanu diagnostinis jautrumas PL yra apie 97 %. Šis tyrimas atliekamas nuo 1985 m., radiofarmacinis preparatas rutiniškai taikomas 32 Europos šalyse ir JAV, tačiau tik specializuotuose centruose. Platesnį tyrimo atlikimą riboja taip pat ir jo didelė kaina. Dėl šių priežasčių ieškoma geriau prieinamų ankstyvos dopaminerginės degeneracijos vaizdinimo metodų. Noradrenalino analogas metajodobenzilguanidinas, I^{123}-MIBG, aktyviai jungiasi prie adrenerginių širdies skaidulų nuo natrio priklausančio noradrenalino transporterio, kurio sekreciją sukelia cholinerginė preganglinė stimuliacija. Taigi, I^{123}-MIBG parodo katecholaminerginių širdies skaidulų lokalizaciją ir pažeidimo laipsnį. PL metu I^{123}-MIBG telkimasis širdies raumenyje sumažėja, o atipinio ir kraujagyslinio parkinsonizmo atveju nesikeičia. Šio tyrimo jautrumas PL gana didelis – 87,7%, o tačiau specifiškumas - tik 37,4%. J. Spiegel su bendraautoriais palygino I^{123}-MIBG RKT ir I^{123}-FP-CIT RKT metodų diskriminacines charakteristikas, atskiriant ankstyvą PL, ir nustatė, I^{123}-FP-CIT RKT būdingas didesnis jautrumas ankstyvai PL nei I^{123}-MIBG RKT (atitinkamai, 83% ir 72%) [148]. Širdies I^{123}-MIBG RKT indikacija: diferencinė PL diagnostika nuo atipinio parkinsonizmo (MSA) ir sveikų asmenų.

Pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija. Šis tyrimas papildo PL diagnozę dviem būdais: juo galima nustatyti dryžuotojo kūno dopamino stoką, būdingą degeneraciniams parkinsoniniams sindromams (PL, MSA, PSP, KBD), ir ekskliuduoti pastaruosius nuo esencialinio tremoro, distonijų, vaistų sukelto ir psichogeninio parkinsonizmo [69]. PET atliekant naudojami radionuklidai: 1) dopaminerginių nervų galūnėlių DOPA-dekarboksilazės aktyvumo žymuo - 18(F)fluorodopa; 2) prie monoaminų vezikulinio transporterio prisirišantys radiožymenys – 11(C) ir 18(F) dihidrotetrabenazinas (DTBZ), 11(C)metilfenidatas; 3) DAT žymenys - 18(F)-CFT, 11(C)-RTI-2, 18(F)-FP-CIT. Dopamino stoka dryžuotame kūne koreliuoja su motorine būkle. Kita metodika – smegenų gliukozės metabolizmo vaizdinimas, naudojant 18(F)-FDG PET: PL būdinga, kad kaktinių skilčių metabolizmas sumažėja, o lęšiniame branduolyje padidėja. PET nerekomenduojamas rutininiam ištyrimui, tačiau gali būti atliekamas tiriant kognityvinius sutrikimus ir premotorinę PL stadiją [21].

Vienas iš svarbiausių pastarųjų kelerių metų PL tyrimų objektų - ankstyviausioji ligos stadija, o tikslas - prognostinio PL modelio sukūrimas ir ligos eigą modifikuojančio gydymo paieška. Ankstyviausių patologinių pakitimų ar/ir simptomų kompleksas, kurį ilgainiui papildo įprasti motoriniai PL simptomai, vadinamas padidintos Parkinsono ligos išsivystymo rizikos sindromu (angl. *Parkinson's disease at risk sindrome*, PARS) [131,132]. Išskiriamos 4 šio sindromo fazės: 1) prediagnostinė, kurios metu ligonius vargina klinikiniai PL būdingi motoriniai ir nemotoriniai simptomai, ne visiškai atitinkantys klinikinės PL diagnozės reikalavimų pagal JK Smegenų banko kriterijus; tai minimalių simptomų PL, kurią gali patvirtinti dopaminerginės disfunkcijos vaizdinimo metodai (galvos smegenų I^{123}-FP-CIT RKT); 2) premotorinė - dar ankstesnė fazė, kai pacientus vargina tik nemotoriniai simptomai: dažniausiai hiposmija ar anosmija, obstipacijos, miego sutrikimai (padidėjęs mieguistumas dieną, PMES), depresija, nerimas, kiek rečiau - kiti autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimai (simpaterginė širdies denervacija, įrodoma širdies RKT su metojodobenzilguanidinu I^{123}-MIBG), apatija, nuovargis, asmenybės pakitimai, erdvinės regimosios orientacijos sutrikimai; 3) preklinikinė, kai pacientas nepatiria jokių simptomų, o ekstrapiramidinės NS pažeidimą galima įrodyti tik presinaptinių radioligandų pagalba atliekant RKT arba PET, papildomai – TKS, o ankstyvą autonominį pažeidimą patvirtinti virškinimo trakto (nuo stemplės iki storžarnės) bioptate nustačius Lewy kūnelius pogleivinio ir raumeninio dangalo rezginio postangliniuose neuronuose, 4) prefiziologinė, kai asmuo nepatiria jokių su PL susijusių simptomų, nėra radiologinių, fiziologinių ar patomorfologinių

pakitimų, tačiau nustatoma geno mutacija, susijusi su padidėjusia PL rizika ateityje. Rizikos populiacijai atrinkti dažniausiai atliekamas uoslės, TKS, kartais – PMES, ankstyvųjų motorinių simptomų, LRRK2 geno tyrimai. Kiekvieno tyrimo metodo (RKT, PET, uoslės, regos bei autonominės f-jos, neuropsichologinių testų) jautrumas, specifiškumas, prognostinė reikšmė vis dar tiriama, tačiau visi autoriai sutaria: nemotoriniai simptomai būdingi jau premotorinei PARS fazei, susiję su degeneraciniais pakitimais galvos smegenų kamieno srityje, todėl būtina atkreipti dėmesį į tokius sutrikimus, kaip hiposmija, PMES, kognityvinius sutrikimus ir šias pacientų grupes tirti bei stebėti dėl galimos alfa-sinukleinopatijos.

3.2. Pažinimo funkcijų sutrikimai sergant ankstyva Parkinsono liga

Kognityviniai sutrikimai PL metu pastaraisiais dešimtmečiais dažniausiai buvo siejami su vėlesne ligos stadija, tačiau H.Braak hipotezei, šiuolaikiškiems vaizdinimo metodams, naujiems neurofiziologiniams ir biocheminiams diagnostikos metodams atvėrus po klinikine motorine PL slypintį ankstyvesnį patologinį procesą, mokslininkų dėmesys nukrypo į pažinimo funkcijas ankstyvos ir premotorinės PL metu, ir nuolat daugėja publikacijų apie ankstyvos PL metu nustatytus subtilius dėmesio koncentracijos, reakcijos greičio, užduočių sprendimo, įsiminimo sutrikimus, kurie maždaug 25% asmenų PL diagnozės nustatymo metu gali sukelti subjektyvių ar objektyvių sunkumų, nors ir nesiekdami demencijos lygio.

Lengvo kognityvinio sutrikimo sąvoka

Nors terminas „lengvas kognityvinis sutrikimas“ (LKS) buvo pasiūlytas dar 1980-ųjų pabaigoje, keli dešimtmečius vyksta LKS koncepcijos evoliucija nuo pirminės, apibūdinančios visuminio pažinimo funkcijų blogėjimo pradinę stadiją, iki dabartinės – įvairios etiologijos kognityvinio sindromo su apibrėžtais klinikiniais ir moksliniuose tyrimuose naudojamais diagnostiniais kriterijais. Apskritai, LKS apibrėžia kognityvinių funkcijų pablogėjimo laipsnį, kuris nėra normalus amžiui. Nors LKS ne visuomet progresuoja iki demencijos, ankstyvųjų LKS tyrimų autoriai, pabrėždami atminties pablogėjimą, esant nesutrikusiems bendriems kognityviniams gebėjimams ir kasdieninei veiklai, LKS laike prodromine Alzheimerio ligos (AL) stadija [149]. 1999 m. R.C.Petersen ir kt. pasiūlė tokius LKS kriterijus [149]: 1) nusiskundimai atmintimi, patvirtinti kito asmens, 2) objektyvizuotas ir dokumentuotas atminties pablogėjimas, lyginant su tinkamais normatyviniais rodikliais, 3) iš esmės normali su atmintimi nesusijusių kognityvinių domenų funkcija, 4) nesutrikusi kasdieninė gyvenimo veikla, ir 5) nėra demencijos. Pripažinus, kad LKS ne visuomet progresuoja iki demencijos, 2004 m. B.Winblad ir kt. pasiūlė pataisytus LKS kriterijus, kur

išskyrė amnestinį ir neamnestinį klinikinį LKS fenotipą [150]. Remiantis peržiūrėtais kriterijais, algoritminiu metodu nustatoma: 1) LKS diagnozė: subjektyvūs kognityviniai nusiskundimai, kurie nėra įprasti amžiui ir rodo pažinimo funkcijų blogėjimą, tačiau nėra būdingi demencijai ar kasdieninės veiklos sutrikimui, 2) atminties pablogėjimas (pagal tai konstatuojamas amnestinis arba neamnestinis LKS), 3) sutrikusių domenų skaičius (vienas ar keli), – tuo būdu išskiriami 4 LKS porūšiai: amnestinis vieno domeno LKS, amnestinis kelių domenų LKS, neamnestinis vieno domeno LKS, ar neamnestinis kelių domenų LKS. Šie kriterijai leido plačiau žvelgti į LKS klinikinį fenotipą ir pripažinti nesusijusias su AL, degeneracines, kraujagyslines, psichiatrines bei kitas LKS priežastis. Stebėjimo tyrimų duomenimis, amnestinis vieno ar kelių domenų LKS dažnai progresuoja ir pereina į AL, tuo tarpu kitų porūšių (ypač neamnestinių) atvejais dažniau vystosi frontotemporalinė demencija, kraujagyslinė demencija, demencija su Lewy kūneliais ar depresija [151].

Taigi, LKS – tai heterogeninis klinikinis sindromas, kurį gali sukelti įvairios priežastys. Vienas iš svarbiausių LKS diagnostikos motyvų – asmenų, kuriems gresia demencija, identifikavimas ir pažinimo funkcijų blogėjimą stabdančio ar lėtinančio gydymo būdų paieška. LKS paplitimas tarp 70 m. ir vyresnio amžiaus asmenų siekia maždaug 14-18 % [149-152]. Yra duomenų, kad LKS progresavimo ir konversijos į AL greičiui įtakos gali turėti įvairūs veiksniai: kognityvinio pablogėjimo laipsnis, genetiniai veiksniai (pavyzdžiui, apolipoproteino E [APOE] epsilon 4 genotipas), pokyčiai neurologiniuose vaizdinimo tyrimuose (pavyzdžiui, mezialinės temporalinės skilties ar visų smegenų tūrio sumažėjimas struktūrinės MRT vaizduose; fludeoksigliukozės F18 hipometabolizmas temporoparietalinėse skiltyse, nustatomas PET tyrimu arba padidėjęs amiloidą surišančio preparato *11[C]-Pittsburgh Compound B* telkimas) ar smegenų skystyje nustatomi biologiniai žymenys (pavyzdžiui, maža beta-amiloido 1-42 peptido koncentracija arba padidėję bendrojo *tau* arba fosforilinto *tau* kiekiai). Biologinių žymenų, kurie gali būti susiję su LKS ir jo konversija į demenciją (ypač AL) atradimas sudarė prielaidas dar kartą peržiūrėti LKS kriterijus. Nacionalinio Senėjimo ir Alzheimerio ligos Asociacijos Instituto darbo grupė pasiūlė du LKS papildomų kriterijų rinkinius – vienas jų skirtas klinikinei diagnozei, o kitas – mokslinių tyrinėjimų, kur galima nustatyti biologinius žymenis, tikslams [153]. Pagrindiniams klinikiniams kriterijams priskiriami: 1) pažinimo pokyčiai, kuriuos nurodo pats pacientas, kitas asmuo arba gydantis gydytojas, 2) objektyviais metodais įrodomas vieno ar daugiau kognityvinių domenų funkcijos pablogėjimas, viršijantis paciento amžiumi ir išsilavinimu grindžiamą normos lygį (reikšmingu pablogėjimu dažnai nurodomi kognityvinių testų įverčiai, 1- 1,5 standartiniais nuokrypiais žemesni už normatyvinius rodiklius, nors

konkrečios ribinės vertės, atskiriančios normą nuo patologijos, daugelyje testų nėra nustatytos), ar testų atlikimo blogėjimas kartojant tyrimus dinamikoje, 3) funkcinių gebėjimų nepriklausomybės išsaugojimas, ir 4) nepakanka duomenų pagrįsti demencijai. Specifiniai kognityviniai testai nėra nurodyti, nors pateikiami kai kurie pavyzdžiai. JEI klinikiniai ir kognityviniai LKS kriterijai atitinka, nustatoma LKS etiologija ir priskiriama AL ar ne AL procesams. Ne AL kilmės procesams priskiriamos kraujagyslinės, trauminės ar kitos priežastys, pvz., frontotemporalinė demencija, demencija su Lewy kūneliais, prionų ligos, tumoras, medžiagų apykaitos sutrikimai. Tuo tarpu neseniai pasiūlyti LKS mokslinių tyrimų kriterijai diagnozuojant reikalauja naudoti ir biologinius žymenis, kurie atspindi skirtingus AL patologijos elementus (pavyzdžiui, patvirtinančius beta amiloido ar *tau* sankaupas, neuronų pažeidimą, uždegimą, oksidacinį stresą). Naudojant biologinių žymenų tyrimus, LKS gali būti skirstomas į tokius potipius: su vidutine ar aukšta AL tikimybe; su abejotina AD tikimybe; LKS pagal klinikinius kriterijus – jei biomarkerių rezultatai yra neinformatyvūs ar neatlikti. Šie klinikiniai ir moksliniai kriterijai duoda svarbios informacijos svarstant LKS sergantiems PL apibrėžimus.

Parkinsono ligai specifinis lengvas kognityvinis sutrikimas

Didėjantis dėmesys nemotorinių PL komplikacijoms, taip pat ir su PL susijusiai demencijai, kurios dažnis siekia iki 80 % vėlesnėse ligos stadijose, paskatino PL specifinio LKS tyrimus. Rezultatai leidžia tvirtinti, kad PL-LKS gali atspindi ankstyviausias pažinimo funkcijų sutrikimo stadijas bei didina demencijos riziką [152]. Tokiu būdu, PL-LKS yra tarsi tarpinis etapas tarp normalaus pažinimo ir demencijos sergant PL. PL-LKS pripažinimas padėjo pamatus neseniai atliktiems ir besitęsiantiems tyrimams, kurie apibūdina jo dažnį, klinikinį fenotipą ir susijusius biologinius žymenis. Šių tyrimų interpretacija, vienok, yra sudėtinga dėl nevienodų naudotų PL-LKS apibrėžimų, tirtųjų populiacijų, skirtingų neuropsichologinių testų ir kitų ypatybių (pavyzdžiui, vaistų, nuotaikos, miego), kurios gali paveikti pažinimo funkcijas sergant PL. Todėl 2012 m. PJSA speciali darbo grupė suformulavo PL-LKS diagnostikos rekomendacijas [16], kurios išdėtytos 3.4. skyriuje.

Su Parkinsono liga susijusio lengvo kognityvinio sutrikimo dažnis

Ankstyva PL sergančiųjų LKS kartais galima nustatyti net ir pirmą kartą diagnozuojant PL [4,5,7-13,154]. Įvairių autorių nurodomas PL-LKS dažnis skiriasi dėl daugelio veiksnių: tirtų populiacijų, PL demencijos atvejų eliminavimo iš tiriamųjų imties, normatyvinių duomenų arba standartizuotų verčių neuropsichologiniams testams naudojimo, pasirinktų klinikinių ir neuropsichologinių kriterijų bei instrumentų, tirtųjų kognityvinių domenų. PL kohortų stebėjimo duomenimis, PL-LKS pasireiškia 20-35% PL sergančiųjų: CamPaIGN

populiaciniame tyrime Jungtinės Karalystės Kembridžo mieste PL-KS be demencijos diagnozuota 57 iš 159 (36 %) naujai susirgusiųjų PL. Šioje kohortoje demencija nustatyta 13 iš 159 (8 %) pacientų [7].

Olandijoje ištyrus 115 pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota PL, ir 70 sveikųjų [1,3], kognityvinis sutrikimas be demencijos nustatytas 24 % pacientų ir tik 4 % kontrolinių asmenų.

Norvegijos ParkWest tyrime dalyvavo 196 demencija nesergantys ir vaistų nevartojantys pacientai, kuriems buvo pirmą kartą nustatyta PL, bei 201 sveikas kontrolinis asmuo. Remiantis kognityvinių testų z-įverčių metodika (kai z-įvertis – 1,5 SN bent viename iš 3 kognityvinių domenų), buvo nuspręsta, kad 37 iš 196 (18,9 %) PL pacientų serga LKS [9-11,154]. Nors šiuose tyrimuose PL ssergančiųjų pažinimo sutrikimas apibrėžiamas nevienodai, tačiau jie patvirtina, kad kognityvinė disfunkcija PL metu atsiranda anksti, prieš pradedant dopaminerginį gydymą.

C.Janvin duomenimis, bendruomenės tyrimo metu iš 76 nedementiškų pacientų, sergančių PL ne mažiau kaip 4 metus, 42 (55 %) buvo diagnozuotas KS [152]. J.N. Caviness ir kt. [155] ištyrė 86 PL pacientus ir pranešė, kad 18 iš 86 (21 %) atitiko R.C. Petersen PL-LKS kriterijus [149], 17 % attitiko PL demencijos kriterijus (pagal DSM-IV), o likusių 62 % tiriamųjų kognityvinės funkcijos buvo normalios. Retrospektyvi 72 nedementiškų PL pacientų apžvalga parodė, kad 38 iš 72 (52,8 %) turėjo LKS pagal R.C. Petersen kriterijus [149], sugretinant subjektyvius nusiskundimus, sutrikimus bent 2 kognityviniuose domenuose ir naudojant publikuotus normatyvinius įverčius [156]. A.J. Dalrymple-Alford ir kt.[157] nurodo, kad LKS nustatytas 14-89 % PL pacientų.

Taigi, ankstesnių tyrimų, bandžiusių įvertinti PL-LKS paplitimą, rezultatai gana skirtingi. Tikėtina šių skirtumų priežastis - nevienodų PL-LKS apibrėžimų naudojimas. Atkreipę į tai dėmesį, D. Aarsland ir kt.[9-11] įvertino didelės multicentrinės PL pacientų kohortos duomenis, remdamiesi standartizuota metodika ir vienodais PL-LKS kritrijais. Tirti 1346 PL pacientai iš 8 centrų; skirtingų neuropsichologinių testų balai iš pradžių buvo konvertuojami į atminties, vykdomosios funkcijos bei dėmesio ir regos erdvinės orientacijos domenų z-įverčius. Apibendrintais duomenimis, LKS diagnozuotas 25,8 % PL sergančiųjų (18,9-39,4 %; 95 % PI). Šis tyrimas patvirtino, kad PL-LKS yra paplitęs įvairiose kohortose, o norint padidinti duomenų patikimumą ir sumažinti jų išsibarstymą reikalingi standartizuoti diagnostiniai kriterijai. PJSA speciali grupė atliko išsamią literatūros apie PL-KS apžvalgą ir nustatė, kad vidutinis PL-LKS paplitimas sudarė 26,7 % (18,9-38,2 %). Į šią apžvalgą įtraukti du prospektyviniai tyrimai taip pat leido spręsti apie PL-LKS dažnio kitimus per 3-5

stebėjimo metus. C.C. Janvin ir kt. [158] pranešė, kad per 4 stebėjimo metus demencija išsivystė 18 iš 29 pacientų, kuriems pradedant tyrimą diagnozuotas PL-LKS (62 %), ir tik 6 iš 30 pacientų, kurių pažinimo funkcijos pradžioje buvo nesutrikę (20 %). CamPaIGN tyrime per 3-5 metus 13 iš 126 (10 %) ligonių išsivystė demencija, diagnozuota remiantis MMSE įverčiu <24 balų ir DSM-IV kriterijais; dar 57 % ligonių atsirado lengvesnių kognityvinių sutrikimų [7,24].Vieno naujausių tyrimų ICICLE-PD duomenimis, 42,5% pacientų nustatytas PL-LKS, remiantis PJSA II lygio kriterijais ir pasirinkus 1,5 SN mažesnį už normatyvą slenkstinį įvertį; klinikinių kognityvinio tyrimo rezultatų apibendrinimas atskleidė, kad LKS metu vyravo atminties sutrikimas [64,159].

Klinikiniai su Parkinsono liga susijusio lengvo kognityvinio sutrikimo bruožai

PL be demencijos sergančių pacientų kognityviniai sutrikimai būna įvairūs, - jie gali skirtis sunkumu ir klinikiniais simptomais, būti susiję arba nesusiję su atminties pablogėjimu. Šie asmenys dažniausiai skundžiasi, kad sulėtėjo informacijos apdorojimas, sunku atlikti sudėtingas užduotis ar planuoti, koncentruotis, rasti tinkamų žodžių. PL pacientams, kurie neserga demencija, pasireiškia įvairių kognityvinių domenų sutrikimų: trinka dėmesys, vykdomosios funkcijos, psichomotorinių reakcijų greitis, regos erdviniai gebėjimai, kalba, atmintis.

Didelę galvos smegenų didžiųjų pusrutulių žievės mantijos dalį sudaro prefrontalinė žievė, kuri palaiko ryšius su daugeliu smegenų sričių ir reguliuoja su elgesio strategija susijusios aferentinės informacijos srautą. Nuo prefrontalinės žievės veiklos priklauso dėmesio selektyvumas, pastovumas, fazinis ir toninis aktyvumas, taip pat mąstymas, sugebėjimas atlikti automatinius veiksmus, keisti ir argumentuoti elgesį pagal situaciją. Šios funkcijos vadinamos vykdomosiomis arba valdomosiomis (angl. *executive function*), nes koordinuoja įvairių kognityvinių procesų vyksmą, sumuoja jų rezultatus ir užtikrina pilnavertę asmens socialinę integraciją. Normalūs visuminiai kognityviniai gebėjimai visų pirma priklauso nuo išorinių ir vidinių dirgiklių filtravimo proceso, vadinamo dėmesiu.

Dėmesys yra sudėtingas neurokognityvinis procesas, kurį fiziologiniu požiūriu sudaro keletas komponentų. A.H. Van Zomeren ir W.H. Brouwer pasiūlė išskirti dvi svarbiausias dėmesio ašis – intensyvumą ir selektyvumą [160]. Intensyvumas – tai dėmesio patvarumas, kuris apima sugebėjimą išlikti pasiruošus reaguoti į bet kokius dirgiklius (toninis budrumas) ir sugebėjimą reaguoti į įspėjančius stimulus (fazinis aktyvumas). Selektyvumas apjungia sutelktą dėmesį (gebėjimą nustatyti dėmesio stimulą bei jo reikšmingumo kategoriją ir reaguoti į jį, ignoruojant kitus) ir padalintą dėmesį (sugebėjimą reaguoti į dviejų ar daugiau tipų stimulus vienu metu. Skiriamas paprastas (automatinis) ir sudėtingas (kontroliuojamas)

dėmesys. Dėmesio reguliacijos sistema [161,162] suderina visų fiziologinių komponentų sąveiką, užtikrindama darnią žievės ir požievio struktūrų veiklą. Šią sistemą sudaro trys centrinės nervų sistemos tinklai: a) išankstinio/programuoto režimo tinklas (angl. *Default Mode Network*, DMN) jungia medialinės temporalinės bei prefrontalinės srities žievę ir užpakalinį juostinį vingį, organizuoja dėmesio savikontrolę ir vidinių užduočių sprendimus; b) dorsalinis dėmesio tinklas (angl. *Dorsal Attentional Network*, DAN), jungiantis dorsolateralinės prefrontalinės bei užpakalinės parietalinės sričių žievę ir dryžuotąjį kūną, atsako už valingą dėmesio sutelkimą į išorinius stimulus ir kognityvinės informacijos apdorojimą; c) ventralinis dėmesio tinklas (angl. *Ventral Attentional Network*, VAN) jungia bazolateralinius migdolinius branduolius, lateralinę bei apatinę prefrontalinę žievę, temporoparietalinę jungtį ir ventralinę dryžuotojo kūno dalį, reguliuoja kitų dviejų tinklų veiklą, organizuoja dėmesio atitraukimą nuo nereikšmingų stimulų. PL metu sutrikus asociaciniams ir limbiniams dopaminerginiams DAN ryšiams su VAN ir DMN, įsivyrauja pastarieji, tačiau jie menkai prisitaikę daugybinių sensorinių stimulų interpretacijai, todėl sutrinka dėmesio paskirstymas, sprendimų priėmimas ir vykdomoji funkcija. Dėmesio sutrikimas ankstyvos PL metu laikomas atskiru demencijos rizikos veiksniu [7,8]. Dauguma PL dėmesio tyrimų apsiriboja atskirais šio sudėtingo reiškinio komponentais (sutelkimu, išlaikymu, padalinimu ar jų valinga kontrole) [161,163-165], kai kurios studijos išsamesnės [5], bet metodika nėra vieninga - naudojami ir popieriniai, ir kompiuterizuoti testai, ir jų deriniai. Pranešimai apie ankstyvos PL pacientų dėmesio ir reakcijos greičio tyrimą skirtingų kompiuterizuotų testų pagalba [4,5,14,21] yra nedidelės apimties, todėl jų išvadas gana sunku palyginti ar apibendrinti. Pažengusia PL sergančiųjų reakcijos laiko pailgėjimas koreliuoja su motorinės funkcijos kontrolės pablogėjimu ir dažnesniais kritimais bei sustingimo epizodais [50,162]. Sukurtos specialios dėmesio sutelkimo technikos, padedančios išlaikyti geresnę valingo judėjimo kontrolę, tačiau jos labiau skirtos pacientams, sergantiems pažengusia liga, kai atsiranda motoriniai svyravimai. Pastaraisiais metais, remiantis funkcinės magnetinio rezonanso tomografijos duomenimis, iškelta hipotezė, kad regos iliuzijos ar/ir haliucinacijos PL metu yra būtent dėmesio sutrikimo pasekmė: PL metu sutrinka DAN veikla, visų pirma, dėl uodeguotojo branduolio galvos denervacijos, todėl regos dirgiklių išskyrimas bei interpretacija susilpnėja, ir susiformuoja aberantinės asociacijos tarp konkretaus stimulo ir atlygio [48,49]. Dopaminerginių vaistų poveikis dėmesiui taip pat nėra gerai išnagrinėtas, o tyrimų rezultatai prieštaringi [29]. Vieno tyrimo duomenimis šie preparatai gerina sprendimų priėmimą (frontalines funkcijas), tačiau blogina regimąją atmintį (temporalines funkcijas) [4], kitur nurodyta, kad poveikis reakcijos greičiui priklauso nuo ankstesnės dopamino receptorių

sensibilizacijos, t.y., anksčiau stabilia doze vartotas apomorfinas [30] nekeičia reakcijos greičio, o levodopa [31] jį didina; negydytų pacientų reakcijos greitį apomorfinas mažina, tikėtina, dėl sisteminio sedacinio poveikio, o levodopa jo reikšmingai neveikia. Nustatyta, kad pacientų, sergančių I-III stadijos pagal Hoehn-Yahr PL, pasirinkimo reakcijos laikas ženkliai sutrumpėja, nepriklausomai nuo motorinės reakcijos greičio, 14 d. skiriant į veną amantadino sulfato [32]. Ne kaukaziečių kilmės asmenims, sergantiems PL, amantadino monoterapija arba pridėtinė terapija prie levodopos didina reakcijos greitį [33]. Paprastas dėmesys vertinamas skaičių sekos (angl. *Digit Span*) ar skaičių ir raidžių jungimo paprastesnio, A varianto (angl. *Trail Making Test*), atgalinio skaičiavimo testo metu [17,62,166]. Sudėtingas dėmesys susijęs su vykdomosiomis funkcijomis, todėl vertinamas sudėtiniais testais, kurie atspindi dėmesio selektyvumą (skaičių ir raidžių jungimo sudėtingesnio, B varianto, testas), dėmesio pastovumą arba budrumą (veiklos tęsimo testas, angl. *Continuous performance test),* atsako slopinimą (Stroop interferencijos testas, Luria motorinės užduotys), darbinę atmintį (atgalinės skaičių sekos, kartotinių atimties veiksmų, skaičiavimo mintyse, simbolių kodavimo testai), protinį lankstumą (Viskonsino kortelių rūšiavimo testas), planavimo gebėjimą (bokštų statymo, Kembridžo kojinių testai) ir abstraktų mąstymą (panašumų vardinimo, matricų kūrimo testai). Įvairių tyrimų metu nustatyta PL-BD sergančiųjų paprasto [30-33] ir sudėtingo [4,5,161-164] dėmesio sutrikimų. Sudėtingo dėmesio sutrikimas susijęs su strategijos formavimo gebėjimo, sudarančio adaptuotos elgsenos pagrindą, pablogėjimu [166]: pacientui pasidaro sunku pasirinkti atliekant dvi užduotis vienu metu, pavyzdžiui, sunkiau nei įprastai susitelkti vairuojant automobilį, kai blaško grojantis radijas, veikiantys valytuvai ar besišnekučiuojantys pakeleiviai.

Daugumos autorių nuomone, dažniausias kognityvinės disfunkcijos tipas ankstyvos motorinės PL stadijos metu – tai vykdomosios funkcijos sutrikimas, tampriai susijęs su sutrikusiu dėmesiu ir darbine atmintimi [17,62,156-159,162-168].

Vykdomąsias funkcijas – gebėjimus planuoti, organizuoti, inicijuoti ir reguliuoti tikslingą elgesį – reguliuoja frontostriatinis mechanizmas, kurį sudaro prefrontalinės žievės sritys ir su jomis susiję pamato branduoliai. Sunkus vykdomųjų funkcijų sutrikimas laikomas svarbiausiu požievinės demencijos sindromu [152]. Nesergantiems demencija PL pacientams sunku atlikti užduotis, kurių metu reikia rūšiuoti, sudaryti sekas, planuoti, tęsti vienas po kito sekančius veiksmus, reaguoti į naujus stimulus, prisitaikyti prie sudėtingų veiksmų sekos laiko kriterijų. Kai kuriems PL pacientams stebima motorinę bradikinezę primenanti bradifrenija ar psichomotorinio greičio sulėtėjimas atliekant testus, kuris nepriklauso nuo

motorinio užduoties komponento. Pagal C.Williams-Gray, D. Aarsland ir kt., vykdomųjų funkcijų sutrikimas nustatomas apie 30% PL sergančiųjų [7-13,26,156-159]. C.Janvin [158], T.Foltynie ir kt. [7,25] nuomone, šio tipo KS labiausiai linkęs progresuoti iki demencijos ir laikytinas jos rizikos veiksniu. Vykdomosios disfunkcijos klinikai būdingas įvairių tikslingų, sudėtingų, ypač su naujais stimulais susijusių kognityvinių vyksmų koordinacijos sutrikimas, kai sutrinka ir darbinė atmintis, planavimas, mąstymo tempas, dėmesys, inhibicija [169]. Tą patvirtina ir pastarojo dešimtmečio PL sergančiųjų kohortų stebėjimo tyrimai: vykdomosios funkcijos sutrikimas – neatsiejamas PL-KS komponentas (T.Foltynie, C.Williams-Gray su bendraautoriais, 2004-2009 m.[7], CAMPAIGN; M.A.Helly, Sidnėjaus multicentrinė studija, 2008 m. [2]; D. Aarsland su kolegomis, 2009-2011 m., PARKWEST studija [9-11, 170, 171]), atsiranda galbūt net premotorinėje stadijoje (D.L.Harrington ir kt., 2011 m.) [172], yra tiesiogiai susijęs su sergamumo padidėjimu (C.Williams-Gray su bendraautoriais, 2007 m., T.Foltynie ir kt., CAMPAIGN studija, 2003-2008 m.[7,25], J.Benito-Leon, NEDICES studija. 2011 m. [12]), taip pat laikomas demencijos išsivystymo ir su PL susijusio mirtingumo didėjimo rizikos veiksniu (G. Santangelo ir kolegos, 2007 m. [173], E.B. Forsaa ir kiti, 2010 m. [174]). Vykdomųjų funkcijų sutrikimai išryškėja klasikinių testų metu [175]: aiškinant abstrakčias sąvokas, užbaigiant piešinius, sprendžiant konstrukcines užduotis, atliekant Stroop'o testą, žodžių sklandumo tyrimo metu [9-11].Pastarąjį dešimtmetį sukaupti duomenys liudija, kad vykdomosios funkcijos rizikingų situacijų metu gali būti susiję inhibicijos kontrolės stoka ir impulsyvumo padidėjimu (D.T. Stuss ir T.W. Picton, 2005-2006 m. [176], S.A.Wylie, 2010 m.[177], D.Sternberg, 2013 m. prieš publikavimą [178]). Šiuos tyrimus paskatino pranešimai apie naujųjų dopaminerginių vaistų ir ypač giliosios pamato branduolių stimuliacijos komplikacijas, nors impulsų kontrolės sutrikimas nustatomas ir nevartojusiems vaistų pacientams, sergantiems ankstyva PL, tik įvairių autorių nurodomas šio sutrikimo dažnis skirtingas – nuo 6-7% (Honkongo studija, 2011 m. [179]; S. A. Wylie, 2012 m.[180]) iki 21% (G.Mirabella vadovaujama italų darbo grupė, 2013 m. [181]).

Regos erdviniai, konstrukciniai, percepciniai gebėjimai taip pat gali susilpnėti, nors klinikinių tyrimų duomenys apie tai prieštaringi [12,13, 152, 176-178, 182]. Regos erdvinės orientacijos sutrikimas gali pasireikšti, kol dar nėra motorinių simptomų. Pacientams sunku išdėstyti daiktus į vieną liniją, organizuoti detales piešinyje ir kitų konstrukcinių užduočių metu. Sunkiu atveju sutrinka nepažįstamų veidų atskyrimas. Regos erdviniai gebėjimai tiriami veidų, spalvų atpažinimo ir įvardinimo, figūrų piešimo, įvairių objektų dėstymo erdvėje užduočių metu, atsispindi tiriant vairavimo kokybę, todėl svarbu įvertinti šias funkcijas, kai sprendžiama, ar PL sergantysis gali vairuoti automobilį. Nurodoma, kad regos

erdviniai gebėjimai susiję su haliucinacijų vystymusi, didesne demencijos rizika, regimosios atminties sutrikimu. R. Ramirez-Ruiz ir kt. [166] nurodo, kad 70% PL pacientų, kuriems nebuvo demencijos, tačiau patyrė regos haliucinacijų, nustatytas kelių domenų LKS, o beveik pusei iš jų per metus išsivystė PL-D.

Daugumos neurodegeneracinės patologijos tyrinėtojų nuomone, ir darbinės atminties, ir regos erdvinės konstrukcinės funkcijos sutrikimas ankstyvos PL metu šiandien jau nekelia abejonių, tik kyla ginčų, ar tai pats ankstyviausias kognityvinis simptomas. Nors NEDICES autorių teigimu, nėra pagrindo manyti, kad vizualinė erdvinė orientacija ir konstrukciniai gebėjimai galėtų sutrikti premotorinės ar preklinikinės stadijos metu [12,13], tačiau yra priešingos nuomonės šalininkų: Amsterdamo studijos, kur nuo PL diagnozės nustatymo stebėti 63 pacientai, autoriai teigia, kad erdvinės regos orientacijos ir darbinės atminties testas bei figūrų atpažinimo testas PRM atspindėjo ankstyviausius kognityvinius sutrikimus, tačiau kartu yra ir vienu iš tiksliausių demencijos prognozavimo rodiklių (galimybių santykis 6,8; p=0,001) [183]. Amsterdamo tyrėjų išvadoms pritaria ir tyrimo ICICLE-PD autoriai [64,159]. Eksperimentiniuose PL gyvūnų modeliuose ankstyviausias kognityvinis sutrikimas, kuris vystosi anksčiau nei motoriniai simptomai, yra regos erdvinės orientacijos ir su ja susijusios elgesio strategijos silpnumas [184].

Kalbos funkcija, daugumos autorių nuomone, sergant PL be demencijos išlieka palyginti gera. Tačiau gali sumažėti spontaninės kalbos turinio informatyvumas, sudėtinių sakinių suvokimas, žodinis sklandumas, – šie kalbos sutrikimai atspindi kaktinių skilčių disfunkciją, susijusią su koncepcijų formavimo, rinkinių sudarymo, dėmesio bei darbinės atminties sutrikimais [17,152,160,176-178,185]. PL-KS kalbos tyrimuose dažniausiai atliekami foneminio, žodžių, semantinių kategorijų sklandumo, regos konfrontacijų vardinimo testai. Semantinis sklandumas nukenčia sergant AL, tačiau pastaraisiais metais vis daugiau autorių pastebi semantinės funkcijos, įvardinimo sutrikimų sergantiesiems PL, net ir ankstyvoje ligos stadijoje. 2013 m. pabaigoje paskelbtais JAV vykusios ankstyvos PL studijos duomenimis, pacientams nustatyti įvairių kognityvinių domenų sutrikimai, tačiau vyravo atminties, įvardinimo, regos motorinės kontrolės bei sudėtingų dėmesio/vykdomosios funkcijos procesų sutrikimas, o regos erdvinės orientacija, paprastas dėmesys ir foneminis sklandumas nebuvo pakitęs. [186].

PL-LKS metu, dar nesant demencijos, gali sutrikti ir **epizodinė atmintis.** Manoma, kad globalinis atminties sutrikimas PL-LKS sergantiems asmenims nėra būdingas [152,160]. Atminties sutrikimas pasireiškia įsiminimo ir informacijos atgaminimo sutrikimu, tačiau PL pacientams padeda semantinės užuominos bei atpažinimo užduotys [152]. Susilpnėjusi

registracija ir paieška labiau susijusi su neatidumu ar vykdomųjų funkcijų sutrikimu, negu su kodavimo spragomis, nors kai kurie tyrimai rodo ir kodavimo problemas [176-178], postuluodami pirminio amnestinio PL-KS hipotezę. Literatūroje nuomonės dėl ankstyva PL sergančiųjų trumpalaikės atminties išsiskiria. Dopaminerginės frontostriatinės ankstyvo kognityvinio sutrikimo patogenezės šalininkai teigia, kad epizodinės atminties sutrikimai, labiausiai būdingai žievinėms degeneracijoms, kaip Alzheimerio ligai, PL metu nežymūs arba būdingi tik demencijos stadijai, tačiau pastaraisiais metais nemažai autorių (S.Lord 2010-2011 m.[191,192]; N. Bohnen ir R.L. Albin 2006-2011 m.[189,193]; J.D Burn su kolegomis 2006 m.[194]; S.Rochester 2010-2013 m.[59,195]; B.Hanna-Plady ir kiti 2013 m.[186]) nurodo, kad cholinerginės degeneracijos biocheminių (PET)[14,187], vaizdinimo (MRT) [188] ir grįžtamojo ryšio (tyrimų su acetilcholinesterazės inhibitoriais PL-D) [189,190] įrodymų gausa verčia patikėti motorinės ligos pradžioje vykstančia cholinergine degeneracija, kuri tiesiogiai siejama su ankstyvais eisenos sutrikimų (žingsnio trumpėjimo) kognityviniais aspektais, kaip ir vėlesniu ašinių simptomų, sustingimų, kritimų [191,192] bei regos haliucinacijų išsivystymu [160, 196]. Šių autorių nuomone, epizodinei atminčiai skiriama per mažai dėmesio ankstyvos PL tyrinėjimuose, nes šiai ligos stadijai būdingas amnestinis-cholinerginis kognityvinis profilis skatina toliau nagrinėti ekstranigralinius pažinimo sutrikimų etiopatogenezės aspektus.

Klinikinis PL-LKS fenotipas yra heterogeninis – pasitaiko ir neamnestinio, ir amnestinio tipo pažinimo sutrikimai, kai pažeistas vienas arba keli kognityviniai domenai. PL-LKS atveju paprastai vyrauja neamnestinis vieno domeno sutrikimas, o dažniausiai paveikta pažinimo sritis yra vykdomosios funkcijos. Kai kuriems PL-LKS pacientams pasireiškia sunkesni amnestiniai ar žievinio tipo kognityviniai sutrikimai [152]. Reikia pažymėti, kad PL-LKS kognityvinis profilis parastai priklauso nuo to, kokia populiacija buvo tiriama, kokie kognityviniai testai ir jų ribiniai įverčiai naudoti tyrimo metu, kokia metodika pagrįstas duomenų apibendrinimas (apskaičiuotos slenkstinės vertės ar naudoti normatyvai), koks PL-LKS apibrėžimas.

Vertinant PL-LKS ypatumus PL sergamumo kohortiniuose tyrimuose, pastebimi akivaizdūs vykdomosios funkcijos, dėmesio, psichomotorinių reakcijų greičio, atminties bei regos erdvinių įgūdžių sutrikimai. CamPaIGN tyrime 58 % PL-LKS atitiko vieno domeno frontostriatinį (34 %) arba temporalinės skilties sutrikimą (24 %); o kelių domenų LKS pasitaikė 42 % [7,25]. Muslimovic ir kt. [1,3] paskelbė, kad 24 % PL-LKS pacientų vyravo vykdomųjų funkcijų, atminties ir psichomotorinio greičio sutrikimai, nors specifiniai LKS porūšiai nebuvo išskirti. ParkWest prospektyviniame tyrime [9-11] dauguma pacientų (23 iš

37; 62,2 %) turėjo neamnestinį vieno domeno sutrikimą. Amnestinis LKS buvo retesnis, pasireiškiantis vieno domeno sutrikimu 24,3 % atvejų, ir kelių domenų – 10,8 %. PL paplitimo tyrimuose stebėti panašūs kognityviniai profiliai su vyraujančiu vieno domeno, dažniau neamnestinio tipo PL-LKS [7-13, 170-175,183,185]. Caviness ir kt.[155] rado vieno domeno LKS 67 % PL-LKS pacientų.(o 33% nustatė kelių domenų LKS). Vyravo vykdomosios funkcijos sutrikimas. PL-LKS porūšiai pagal dažnį pasiskirstė taip: neamnestinis vieno domeno PL-LKS > amnestinis vieno domeno = neamnestinis kelių domenų > amnestinis kelių domenų. Regimieji erdviniai įgūdžiai ir dėmesys neatitiko PL-LKS apibūdinime apibrėžtų ribinių įverčių. Multicentrinėje jungtinėje PL-LKS pacientų analizėje D.Aarsland ir kt. [10] nurodė, kad vieno domeno LKS buvo dažniausias (19,5% pacientų), o kelių domenų – 6,3% sergančiųjų PL. PL-LKS tipai pagal dažnį: dauguma turėjo neamnestinį vieno domeno LKS (dėmesys/vykdomoji ar regimoji erdvinė disfunkcija) > amnestinis vieno domeno > amnestinis kelių domenų > neamnestinis kelių domenų. Keli tyrimai įvertino PL-LKS ir jo porūšių progresavimą. Yra nuomonių, kad į PL demenciją dažniausiai konvertuoja vieno domeno neamnestinis LKS, tam turi įtakos lydinti depresija [57,58]. CAMPAIGN kohortos 3-5 metų stebėjimas atskleidė, kad 13 iš 126 (10 %) pacientų išsivystė PL demencija, 57 % – kognityvinis sutrikimas, daugiausia paveikdamas frontostriatines funkcijas [7]. PL-LKS buvo susijęs su vyresniu amžiumi vertinimo metu, vyresniu amžiumi susergant PL, vyriška lytimi, depresija, ryškesniais motoriniais simptomais, labiau pažengusia ligos stadija [10]. Kitame PL kohortiniame tyrime, vienok, jokių reikšmingų demografinių ar motorinių ypatybių, susijusių su PL-LKS, nepastebėta [8].

Motoriniai ir nemotoriniai PL simptomai gali sukelti pažinimo funkcijų sutrikimų ir pasunkinti diagnozės nustatymą. Pacientų, kurie patiria motorinių svyravimų, įvairių fazių kognityviniai gebėjimai (ypač vykdomosios funkcijos) gali skirtis. Tuomet sunku užbaigti testus, kurių metu matuojamas laikas arba reikia didesnių motorinių pastangų. Nemotoriniai simptomai (depresija, nerimas, apatija, miego sutrikimai) pasitaiko visiems PL pacientams, taip pat ir sergantiems PL-LKS bei PL-D. Šie nemotoriniai simptomai gali trukdyti kognityvinių funkcijų ištyrimui arba iškreipti jo rezultatus. Taigi, prieš pradedant pažinimo funkcijų tyrimus, reikia įvertinti motorinius bei nemotorinius klinikinius PL simptomus.

Motorinių simptomų lateralizacija ir pažinimo funkcijos. Motorinių simptomų lateralizacijos įtaka kognityvinei būklei kelia daug susidomėjimo, nes tikėtina, kad ji atspindi asimetrišką degeneracinį procesą. Apie tai liudija ir neuroradiologinės studijos: PET tyrimas, kurio metu *in vivo* vertintas monoamino terminalių nykimas *neocortex* srityje sergant PL, rodo, kad simptomų lateralizacija gali atspindėti nesimetrišką dopamino stoką ne tik

dryžuotojo kūno, bet ir žievės, ypač kaktinių skilčių srityje. A.L.Cheesman su bendraautoriais iškėlė hipotezę, kad žievinių funkcijų lateralizacija gali būti susijusi su požievio struktūrų funkciniu pasiskirstymu, kurį pagrindžia ryšys tarp dopamino lygio dryžuotame kūne ir prefrontalinės žievės užduočių atlikimo gebėjimų [197]. Atsižvelgiant į šią prielaidą, žievės hipofunkcija turėtų priklausyti nuo dopaminerginių ryšių tarp požievio struktūrų ir aukštosios CNS veiklos centrų sutrikimo. Kadangi simptomų lateralizacija atspindi asimetrinį degeneracinį procesą, tikėtina, kad vyraujantis vieno pusrutulio pažeidimas turėtų ženkliau sutrikdyti dešiniojo negu kairiojo pusrutulio organizuojamas kognityvines funkcijas. Taigi, liga leidžia palyginti dešinės ir kairės pusės dryžuotojo kūno dopaminerginės denervacijos efektą kognityvinėms funkcijos. Ramybės tremoras ir ašiniai simptomai susiję su nedopaminerginiais ryšiais, o motorinė lateralizacija labiau atspindi dopamino stoką, susijusią su asimetrine dryžuotojo kūno branduolių degeneracija [198]. Gerai žinoma, kad ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijos sutrinka, tačiau jų ryšys su motorine asimetrija nėra gerai išnagrinėtas [1,10,37,199]. Vieni tyrimai nurodo, kad kognityvinė būklė nepriklauso nuo vyraujančių simptomų pusės [200]; kituose nustatyta, kad pacientai, kurių motoriniai simptomai vyrauja dešinėje (t.y., pažeistas kairysis pusrutulis), blogiau atlieka žodines užduotis, o tie, kurių simptomai vyrauja kairėje (pažeistas dešinysis pusrutulis), blogiau atlieka regos erdvinės orientacijos reikalaujančius veiksmus [201]. Dešinės kūno pusės vyraujantis tremoras nesiejamas su pažinimo funkcijų blogėjimu, tačiau pacientai, kuriems vyrauja kairės kūno pusės bradikinezija ir rigidiškumas, dažniau patiria kognityvinių sutrikimų [202]. Daugumoje tyrimų pacientai vartojo vaistų, todėl motorinės būklės sąsajos su kognityvine funkcija galėjo būti netiksliai ištirtos [203]. Tyrėjai dažnai nurodo, kad pagal vyraujančių simptomų pusę atskirti pacientai neuropsichologines užduotis atlieka skirtingai [199]: pacientai, kurių simptomai kairėje, blogiau atlieka orientacijos, vaizduotės ir regos erdvinės atminties užduotis, o pacientai, kurių simptomai vyrauja dešinėje, dažniau blogai atlieka verbalinės atminties užduotis, tai pat yra duomenų, kad jų blogesnis dėmesys, vykdomoji funkcija, ypač inhibicija, sklandumas, rinkinių sudarymas.[204]. Tačiau H.L. Katzen su kolegomis nepatvirtino šių radinių, o teigė, kad, nepriklausomai nuo motorinės lateralizacijos, pacientams, kurių klinikoje vyrauja bradikinezė, rigidiškumas, yra didesnė kognityvinės disfunkcijos tikimybė, o tremorinio varianto pacientams kognityvinis sutrikimas būdingas tik tuomet, kai simptomai vyrauja kairėje. [205]. Vaistų vartojančių pacientų tyrimai demonstruoja tiek kognityvinės būklės pablogėjimą, tiek pagerėjimą, o pastarąjį sieja su mažiau pažeisto pusrutulio dopaminergine hiperstimuliacija [206]. Panašu, kad tiesioginis dopaminerginis projekcinis ryšys su prefrontaline žieve kompensacinio mechanizmo principu

jau ankstyvos PL pradžioje yra hiperaktyvus [207]. 2012 m. italų studija, vadovaujama R.Erro, tyrusi 69 ankstyva PL sergančius negydytus pacientus, kurie buvo suskirstyti į grupes pagal vyraujančių motorinių simptomų pusę, nenustatė lateralizacijos nei dominuojančio motorinio potipio ir kognityvinių simptomų sutrikimo ryšio [206]. 2013 m. portugalų tyrėjai patvirtino, kad su blogesne kognityvine būkle susijęs netremorinis ligos tipas, ašiniai simptomai, eisenos sutrikimas ir dizartrija [207].

Kognityvinės funkcijos tiriamos visuminio pažinimo vertinimo skalėmis ir įvairiais neuropsichologiniais testais, kurie specifiškai vertina dėmesį, vykdomąsias, regos erdvines, kalbos, atminties funkcijas, psichomotorinių reakcijų greitį bei juos integruojančius procesus. Kognityvinio sutrikimo diagnostikai svarbu įvertinti kiekvieno domeno būklę. Išsamus su PL susijusio KS diagnostikos instrumentų bei kriterijų aprašymas pateikimas 3.3. ir 3.4. skyriuose.

PL-LKS patogenezė

Nedementiškų PL pacientų kognityviniai sutrikimai siejami su dopaminerginių, cholinerginių arba kitų neurocheminių ryšių sutrikimais ir su PL specifiniais neuropatologiniais radiniais – Lewy kūneliais ir Lewy neuritais žievėje bei limbinėje sistemoje, amiloido sankaupomis, neurofibriliniais tinkleliais, galvos smegenų kraujagyslių ligomis. Ilgamečiai tyrimai atskleidė dopamino ir vykdomųjų funkcijų ryšį. Vykdomosios funkcijos sutrikimas gali liudyti apie frontalinės skilties pažeidimą, kai, degeneravus nigrostriatiniams arba mezokortikiniams dopaminerginiams neuronams, sutrinka dopaminerginė impulsacija ir labiausiai nukenčia dorsolateralinės prefrontalinės žievės zonos [152,160,208]. Su dopamino stoka susijusių būklių (prieš pradedant PL gydymą, nutraukus dopaminerginių vaistų vartojimą, MPTP ar kitiems toksinams pažeidus dopaminerginius neuronus ar blokavus dopamino veikimą) metu pasireiškia vykdomųjų funkcijų ir darbinės atminties sutrikimų, sumažėja protinis lankstumas. Dopaminerginiai preparatai gali pagerinti kai kurias pažinimo funkcijas – budrumą, dėmesį, darbinę atmintį, planavimo gebėjimą, protinį lankstumą, sumažinti apatiškumą. Vaistų PL gydyti poveikis pažinimo funkcijoms labai įvairus, kartais neigiamas, pvz., jie gali trikdyti atvirkščią išmokimą, sprendimų priėmimą, reakcijos laiką, o kartais – jokio poveikio [4,5,29-33,209,210]. PL-KS patogenezei svarbus ir *nucleus basalis Meynerti* degeneracijos mechanizmas, dėl kurio susilpnėja cholinerginis žievės aktyvumas, sumažėja acetilcholinesterazės aktyvumas frontalinės ir temporalinės skilčių žievėje. Šis mechanizmas susijęs su dėmesio, išmokimo bei atminties gebėjimais.

Patologiniai tyrimai dažniausiai atliekami PL-D pacientams, nustatant būdingą Lewy patologiją. H.Braak su kolegomis iškelta hipotezė pagrindžia už normalias pažinimo

funkcijas atsakingų struktūrų pažeidimą ankstyvos PL metu, jau 3-oje neuropatologinėje stadijoje: svarbiausi šios stadijos pakitimai – JM melanizuotų neuronų ir magnoceliulinių branduolių projekcinių neuronų, susijusių su frontalinėmis sritimis, pažeidimas [6]. Cholinerginių prefrontalinių ir temporalinių sričių neuronų aktyvumo sumažėjimas taip pat gali skatinti kognityvinių sutrikimą ankstyvos PL metu. 4-os neuropatologinės stadijos būdingi pakitimai – limbinės sistemos bei su ja susijusių smilkininių skilčių priekinės medialinės žievės, atsakingos už atmintį, pažeidimas. Atliekant autopsijas, daugumos PL be demencijos pacientų (MMSE 21-30) patologinio tyrimo metu rasti pakitimai priskirti 3-4 stadijai pagal H.Braak [211]. C.H. Adler ištyrė 8 pacientus su PL-LKS (4 vieno domeno amnestinis, 3 neamnestinis – vykdomosios disfunkcijos, 1 neamnestinis kelių – vykdomosios ir erdvinės rego orientacijos): visiems įvairaus laipsnio Lewy kūnelių paplitimas, 5/8 limbinės srities ir neocortex, 2 amnestinio tipo LKS H.Braak 4 st AL tipo patologija, o 4 kitiems – 3 stadijos, 3 – kraujagysliniai pakitimai [212].

Su PL-KS susiję biologiniai žymenys

Pastaruoju metu nuolat auga susidomėjimas LKS biologiniais žymenimis, kurie padėtų nustatyti konversijos į demenciją riziką. Su AL susijusio LKS diagnostikos kriterijai įtraukia ir biologinius žymenis. [153]. PL-LKS biologiniai žymenys nustatomi smegenų skystyje (SS), genetiniais bei neurologiniais vaizdinimo metodais. Dalies tyrimų apimtis maža, o kognityvinių funkcijų vertinimo metodika nestandartizuota. Kad biologinius PL-LKS žymenis galima būtų įtraukti į diagnostikos kriterijus, būtini tolesni tyrimai.

SS nustatomi PL-KS biožymenys tie patys, kurie siejami su AL: sumažėjęs beta-amiloidinio 1-42 peptido ir padidėjęs bendro ar fosforilinto *tau* kiekis, nors tyrimų nedaug. PL-D ir kai kurių PL-BD pacientų SS nustatytas mažesnis smegenų beta-amiloidinio 1-42 peptido kiekis nei kontrolinių asmenų [68,213].ParkWest tyrimo metu de novo PL pacientų likvore nustatytas mažesnis (tačiau ne toks mažas kaip AL) beta-amiloidinio 1-42 peptido kieks buvo susijęs su atminties sutrikimu, tačiau nenustatyta ryšio su regos erdvine, vykdomąja funkcija ir dėmesio sutrikimu, SS bendro *tau* arba fosforilinto *tau* koncentracija nesiskyrė PL pacientų ir kontrolinių ir su pažinimo funkcijų tyrimo rezultatais nekoreliavo [8,25,214]. A.Siderowf et al [215]ištyrė SS beta-amiloidinio 1-42 peptido, bendro *tau* bei fosforilinto *tau* koncentraciją 45 PL pacientams, kuriuos bent 1 m. stebėjo ir tyrė pažinimo funkcijas, naudodami Mattis demencijos vertinimo skalę MDRS-2, ir nustatė, kad sumažėjusi beta-amiloidinio 1-42 peptido koncentracija buvo nepriklausomas PL kognityvinio sutrikimo veiksnys asmenims, atitinkantiems PL-LKS; ji buvo sumažėjusi sergant PL-LKS ir PL-D, o PL-BD metu nustatytas nepakitęs bendro *tau* ir ženkliai mažesnis fosforilinto *tau* kiekis.

Fosforilinto *tau*/beta-amiloidinio 1-42 peptido santykis buvo padidėjęs trečdaliui PL-BD ir >90% amnestinio LKS bei AL metu. Taigi, validizuoti šie SS biožymenys galėtų padėti nustatyti PL kognityvinio sutrikimo riziką asmenims, kurie kartu neserga AL. 2014 m. pradžioje paskelbti tyrimo ICICLE-PD duomenys rodo, kad PL-LKS susijęs su mažesne β-amiloido 1-42 ir 1-40 peptidų koncentracija SS, o iš visų kognityvinių funkcijų stipriausias šių biologinių žymenų ryšys regresinės analizės būdu nustatytas su regos atpažinimo funkcija (PRM testu) [64,159].

Ištirta bent keletas PL-KS genetinių biožymenų, kurių polimorfizmas galėtų būti susijęs su dopamino reguliacija ir *tau* proteinais. Nustatyta, kad funkcinis katechol-O-metiltransferazės geno polimorfizmas (COMT Val158Met) susijęs su sutrikusiu dopamino reguliacijos fermento aktyvumu prefrontalinėje žievėje ir vykdomosios funkcijos užduočių atlikimo sutrikimu. Val/Val polimorfizmai skatina dopamino katabolizmą, todėl susilpnėja posinapsinė dopaminerginė stimuliacija, o Met/Met polimorfizmai susiję su COMT aktyvumo sumažėjimu, todėl didina dopamino kiekį. CamPaIGN tyrime COMT genotipas nebuvo susijęs su kognityvinių funkcijų blogėjimu ir demencijos išsivystymu per 5 m. stebėjimo laikotarpį [7,25]. Tačiau su mikrotubulėmis susijusio *tau* baltymo geno (MAPT) H1/H1 genotipas buvo susięs su PL-D didesne rizika šioje kohortoje bei žievinio temporalinio pažeidimo kognityviniais klinikiniais simptomais. Tokias pat išvadas pateikė ir kito tyrimo autoriai, nustatę stipresnį MAPT H1/H1 genotipo ryšį su PL-D pacientų grupe negu su kontroliniais tiriamaisiais [216].

Taigi, du svarbiausius PL-LS kognityvinių funkcijų sutrikimo sindromus (frontostriatinį ir užpakalinį žievinį) nulemia skirtingi genetiniai veiksniai, tad jų prognozinė reikšmė PL-D išsivystyti gali būti skirtinga. Nors APOE-epsilon 4 genotipas susijęs su AL, tačiau yra prieštaringų duomenų apie jo svarbą PL ir PL-D metu. Prospektyvinio CamPaIGN kohortos stebėjimo metu nenustatyta, kad APOE-epsilon 4 geno nešiojimas lemtų demencijos išsivystymą ar kognityvinių funkcijų blogėjimą, nors PL-D grupėje buvo daugiau APOE-epsilon 4 geno nešiotojų nei PL-BD [217]. Tęsiasi šių biologinių žymenų tyrimai PL-LKS kohortose, tikintis patikslinti kognityvinio sutrikimo rizikos veiksnių reikšmę.

Kita potencialių biologinių PL-LKS žymenų grupė - tai struktūriniai ir metaboliniai vaizdinimo metodų radiniai. Beyer su kolegomis galvos smegenų MRT vokseliais pagrįstos morfometrijos (angl. *voxel-based morphometry*, VBM) metodu nustatė, kad PL-LKS (pagal R.C. Petersen kriterijus) sergančiųjų kairėje frontalinėje ir abiejose temporalinėse skiltyse labiau išreikšta pilkosios medžiagos degeneracija nei tų, kuriems sergant PL kognityvinės funkcijos yra nesutrikę, tačiau sulyginus grupes pagal imtį skirtumai tapo

nereikšmingi[218].Nedidelei PL-LKS sergančiųjų grupei, kurių bent vieno iš trijų kognityvinių domenų vidutinės vertės buvo 1,5 SN mažesnės už normą, MRT radialinių atstumų statistinio 3D nustatymo technologijos metodu (angl. *MRI radial distance 3D statistical mapping technique*) rasta priekinės nucleus caudatus srities atrofija ir užpakalinių šoninių skilvelių ragų išsiplėtimas [219]. J.E. Lee su kolegomis [220] VBM metodu ištyrė 41 pacientą su amnestinio tipo PL-LKS ir 78 pacientus su LKS, nesergančius PL: 63% PL-LKS pacientų buvo sutrikusi regos erdvinė orientacija ir kelių domenų pažeidimas. Amnestinio tipo PL-LKS sergantiesiems nustatyta *precuneus*, kairiojo pusrutulio frontalinės ir pirminės motorinės žievės ryškesnė degeneracija nei kontroliniams tiriamiesiems ir dešinės temporalinės bei priekinių sričių prefrontalinių zonų labiau išreikšta degeneracija negu LKS pacientams, nesergantiems PL. PL-LKS pacientų, kuriems nustatytas kelių domenų kognityvinis sutrikimas, VBM stebėtas galvos smegenų pažeidimas buvo sunkesnis. Keleto MRT žymenų reikšmę PL-LKS išsivystymui tyrė norvegų studijos ParkWest autoriai. T.O. Dalaker [221] paskelbė, kad VBM metodu nenustatyta jokių pilkosios medžiagos struktūrinių skirtumų tarp pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota PL, ir kontrolinių tiriamųjų, nors 11 iš 42 šių pacientų buvo diagnozuotas PL-LKS. To paties tyrimo metu PL-LKS pacientams MRT nustatyta žymesnė kairiojo šoninio skilvelio apatinio rago ir trečiojo skilvelio atrofija nei PL pacientams, kurie nesirgo LKS, ir kontroliniams asmenims; ketvirto skilvelio dydis koreliavo su PL-LKS sergančiųjų atminties tyrimų rezultatais.

Neurologiniai vaizdinimo tyrimai, kurių metu taikoma RKT ar PET, demonstruoja dopaminerginės disfunkcijos ir galvos smegenų žievės užpakalinių sričių metabolizmo sutrikimą, panašų į sergančiųjų PL-D. C. Huang su kolegomis 18(F)FDG-PET būdu ištyrė PL-LKS pacientus su vieno ar kelių domenų pažeidimo simptomais ir nustatė, kad kelių domenų PL-LKS metu gliukozės metabolizmas sutrinka ne tik prefrontalinėse, tačiau ir parietalinėse srityse, o vieno domeno LKS metu šie pakitimai būna ne tokie ryškūs [222]. F. Nobili duomenimis [54], PL-LKS sergantiesiems, kurie turėjo subjektyvių skundų atmintimi ir buvo diagnozuotas objektyvus atminties sutrikimas (betarpiško ir uždelsto atsiminimo rezultatai buvo nukrypę per ≥1,5 SN nuo normos), nustatytas labiau sumažėjęs abiejų pusrutulių užpakalinės parietalinės ir dešinės okcipitalinės srities žievės metabolizmas, lyginant su kontroliniais tiriamiasiais, ir pariatalinė, okcipitalinė bei temporalinės srities hipoperfuzija, lyginant su PL pacientais, neturinačiais KS požymių. PL-LKS sergantiesiems vyravo izoliuotas atminties ir žodžių sklandumo sutrikimas. PL-LKS sergančiųjų parietookcipitalinių sričių kraujotakos intensyvumas buvo susilpnėjęs labiau nei pacientų,

kurie sirgo LKS be PL, o pastarųjų hipoperfuzija buvo labiausiai pastebima medialinėse temporalinių skilčių dalyse.

Taigi, struktūrinių ir funkcinių vaizdinimo metodų rezultatai atskleidžia, kad PL-LKS metu vyrauja regioninė, dažniau užpakalinių žievės sričių atrofija arba metabolizmo sutrikimas, primanantis PL-D arba/ir Alzheimerio ligai būdingus pakitimus.

PL-LKS gydymas

Šiuo metu jokie moksliniai klinikiniai PL-LKS gydymo tyrimai neatliekami, gydymo rekomendacijų nėra. Buvo tirtas cholinesterazės inhibitorių ir memantino vartojimas gydyti PL-D, bet ne PL-LKS. Remiantis stebėjimo tyrimais, dopaminerginiai vaistai (levodopa, dopamino agonistai) kognityvines funkcijas veikia diferencijuotai: kai kurių pacientų vykdomąsias funkcijas gerina, kitų – blogina arba neturi jokio poveikio [4,5,29-33]. Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, daugiacentrinio tyrimo duomenimis, rasagilino vartojusieji PL pacientai, kurių kognityvinis sutrikimas atitiko PJSA pasiūlytus PL-LKS kriterijus, geriau atliko užduotis, susijusias su vykdomąja funkcija, dėmesiu ir darbine atmintimi, negu placebo vartojusieji tiriamieji [223].

Noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriaus atomoksetino, kuris skiriamas gydyti dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimą, vartojusių 12 PL-BD pacientų vykdomosios funkcijos tyrimų ir bendro klinikinio vertinimo rezultatai po 8 savaičių pagerėjo (bendro klinikinio vertinimo skalės teigiamas pokytis - 75%) [224]. Kito tyrimo, kurio metu daugiau kreipta dėmesio į depresiją sergant PL, duomenimis, atomoksetinas reikšmingai pagerino visuminio kognityvinio tyrimo rezultatus ir sumažino mieguistumą dienos metu [225].

Gerinant PL-LKS sergančiųjų pažinimo funkcijas, svarbus lydinčių ligų (depresijos, nerimo, apatiškumo, miego sutrikimų) gydymas. Rekomenduojama vengti kitoms nei PL indikacijoms skiriamų vaistų, kurie galėtų sukelti pažinimo funkcijų sutrikimus ar sumišimą (centrinio poveikio slopinančių preparatų skausmui, šlapinimosi ar miego sutrikimams gydyti). Literatūros duomenimis, kognityvinės reabilitacijos metodai padeda gerinti planavimo ir elgesio strategijos, dėmesio, regos erdvinės orientacijos, kalbos bei atminties funkcijas, tačiau jų standartizavimo ir vertės nustatymo tyrimai dar tęsiasi [226,227].

Taigi, maždaug 25% PL sergančiųjų gali išsivystyti PL-KS, nesiekiantys demencijos lygio, vyraujant neamnestinio tipo vieno domeno sutrikimams. Nauji vaizdinimo, biocheminiai, genetiniai ir klinikiniai tyrimai liudija, kad ankstyva PL sergančiųjų kognityvinis profilis heterogeniškas, apjungia neamnestinio (frontostriatinio) ir amnestinio (žievinio temporalinio) tipo vieno ar kelių domenų sutrikimus, kurie palaipsniui progresuoja iki demencijos ir sukelia gyvenimo kokybės pablogėjimą, didina mirtingumą ir sergamumą lydinčiomis ligomis.

Tolesni PL-LKS, jo klinikinių tipų, neurobiologinės prigimties, rizikos veiksnių ir eigos tyrimai turėtų formuoti PL-LKS gydymo ir profilaktikos strategiją. Šiuo metu viena iš svarbiausių problemų – PL-LKS diagnostikos instrumentų ir kriterijų standartizavimas.

3.3. Pažinimo funkcijų tyrimo instrumentai sergant Parkinsono liga

Pastarąjį dešimtmetį, kasdien daugėjant duomenų apie naujas kognityvinių sutrikimų ir PL klinikines bei patofiziologines sąsajas, atsirado standartizuotų diagnostikos metodų bei instrumentų poreikis. Su PL susijusios demencijos diagnostikos kriterijus Pasaulinės Judėjimo sutrikimų asociacijos (PJSA) darbo grupė suformulavo tik 2007 m. [15], iki šiol tęsiasi išdėstytų diagnostinių instrumentų diskriminacinių charakteristikų vertinimo procesas. Per pastaruosius šešerius metus išaugo ne tik PL-D diagnozės nustatymo tikslumo bei savalaikiškumo poreikis, tačiau sukaupti įrodymai apie tai, kad demencijos lygio nesiekiantis pažinimo sutrikimas gali būti organiška PL dalimi, privertė persvarstyti sukurtų diagnostinių instrumentų efektyvumą ir ieškoti dar objektyvesnių, jautresnių bei specifiškesnių. Šiuo metu aktualiausi klausimai - kaip nustatyti LKS ir stebėti jo dinamiką, kokios konversijos į demenciją ar, atvirkščiai, subtilaus KS pagerėjimo slenkstinės vertės ir galimybės, kaip palyginti ir apibendrinti įvairių mokslininkų atliktų tyrimų rezultatus. Neuroprotekcinėmis savybėmis pasižyminčių preparatų paieškai argumentuoti taip pat būtina vieninga standartizuota diagnostikos bei stebėjimo metodika. PJSA darbo grupė 2010 m. nustatė, kad dažniausiai literatūroje naudojami terminai, susiję su pažinimo funkcijų tyrimais PL metu, yra šie: PL be demencijos, PL-BD (angl. *Parkinson's disease – non-demented*, PD-ND); PL kognityvinis sutrikimas, PL-KS, – su PL susijusi tam tikro laipsnio pažinimo disfunkcija; PL lengvas kognityvinis sutrikimas, PL-LKS, - tai daugiau nei vieno neuropsichologinio testo rezultatų pakitimas, viršijantis amžiaus normą, kai bent du testai atspindi tą patį domeną arba bent du skirtingus, tačiau nesiekia PL demencijos, PL-D, kriterijų. Kaktinio požievinio sutrikimo terminas apibūdina PL-KS, susijusį su kaktinių požievio laidų ir sistemų disfunkcija, o instrumentinio žievinio sutrikimo terminas – PL-KS, susijusį su žievine atskirų galvos smegenų sričių disfunkcija. Taigi, 2007-2013 m., vykstant vis platesniems PL-KS patofiziologiniams ir klinikiniams tyrimams, neišvengiamai subrendo standartizuotų kriterijų poreikis, todėl 2011 m. PJSA darbo grupės pasiūlyti PL-D, o 2012 m. – PL-LKS kriterijai tapo šiuolaikiška alternatyva DSM-IV pateiktiesiems kriterijams, tačiau tolesnės validizavimo ir tobulinimo procedūros dar tęsiasi.

3.3.1. Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų vertinimas naudojant klausimynus ir skales

2009 m. paskelbti su PL demencijos diagnostika susijusių tyrimų metaanalizės duomenys apie PL sergančiųjų kognityvinės būklės įvertinimui skirtų skalių tinkamumą ir diagnostinį tikslumą [228]. PJSA darbo grupės nariai, apibendrinę visą PubMed duomenų bazės informaciją nuo 1985 m. sausio iki 2008 m. kovo, surado 423 tyrimus, iš kurių kokybinius reikalavimus tolesniam analizavimui atitiko tik 33, taigi apžvelgė šias studijas ir atrinko tinkamiausias PL-KS klinikiniams bei moksliniams tyrimams 8 skales (MDRS, MMSE, CAMCOG, FAB, SCOPA-COG, PANDA, PD-CRS, MMP, apibūdintos 4 lentelėje). Alternatyvą 2010 m. šioms išvadoms pateikė Pasaulio neurologų federacijos PL tyrimų grupė (angl. *Parkinson Study Group Cognitive/Psychiatric Working Group)*, kuri apibendrino PubMed duomenų bazėje nuo 1950 m. iki 2009 m. sausio mėn. paskelbtų tyrimų duomenis, atrinko 353 tinkamus straipsnius ir, remdamasi savo tyrimo išvadomis, rekomendavo PL-D bei PL-LKS atrankai mokslinių tyrimų metu pasirinktinai naudoti 5 skales: MMSE, Montrealio kognityvinio vertinimo skalę, MoCA (angl. *Montreal Cognitive Assessment Scale*), MMP, SCOPA-COG ir PANDA [229]. Šios rekomendacijos leidžia naudoti ir kitus testus, tik šie turėtų prilygti tinkamumo kriterijams. Svarbiausi pirminiai tinkamumo kriterijai tokie: 1) testas turi būti anksčiau ištirtas PL sergančiųjų populiacijoje; 2) testą galima savarankiškai taikyti klinikiniam ištyrimui, tačiau tyrėjas gali savo nuožiūra parinkti papildomų instrumentų; 3) testo atlikimas trunka ne daugiau 15 min, kad neišvargintų paciento; 4) skalė įvertina visus svarbiausius kognityvinius domenus (dėmesį, atmintį, kalbą, vizualinę percepciją ir konstrukcines savybes, vykdomąsias funkcijas), kad galima būtų tiksliai atskirti nuo kitų KS, pvz., Alzheimerio ligos; 5) testas (testai) turi atspindėti subtilius vykdomosios funkcijos sutrikimus, būdingus PL. Antriniai kriterijai: 1) testus turi įvertinti išsamiuose tyrimuose kiti tyrėjai, o ne tik jo autorius (autoriai); 2) turi būti prieinami PL specializuoti psichometriniai instrumento duomenys.

Svarbiausios šių tyrimų išvados apibendrintos 3.3-1 lentelėje. Apžvelgsime visų nurodytų skalių privalumus ir trūkumus. Iš jų tik MMSE yra validizuotas lietuvių kalba [230].

3.3-1 lentelė. Parkinsono ligos tyrimams validizuotos kognityvinės skalės*

	Pirminiai kriterijai					**Antriniai kriterijai**	
	Naudojimas PL populiacijoje	Galimybė taikyti vieną instrumentą	Testavimo trukmė <15 min.	Išsamus pažinimo vertinimas	Subtilaus PLKS diagnostikos galimybė	Ištyrė autorinių teisių neturintys mokslininkai	Yra PL specializuoti psichometriniai duomenys
Matiso demencijos	+	+	-	+	+	+	+

vertinimo skalė, MDRS							
Trumpas protinės būklės ištyrimas, MMSE	+	+	+	-	-	+	+
Kembridžo pažinimo funkcijų vertinimo baterija, CAMCOG	+	+	-	+	+	+	+
Frontalinės funkcijos vertinimo baterija, FAB	+	-	+	-	+	+	-
Montrealio kognityvinio vertinimo testas, MoCA	+	+	+	+	+	+	+
PL išeičių vertinimo skalės kognityvinė poskalė, SCOPA- Cog	+	+	+	-	+	+	+
PL neuropsichometrinis demencijos vertinimas, PANDA	+	+	+	-	+	-	+
PL kognityvinio vertinimo skalė, PD-CRS	+	+	-	+	+	+	+
PL trumpas protinės būklės tyrimo testas, MMP	+	+	+	-	+	+	+

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga

*****parengta pagal Kulisevsky J et al. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Tools for Diagnosis and Assessment. MovDisord 2009; 24(8): 1103-1110 ir Chou K. et al. Recommended Scale for Cognitive Screening in Clinical Trials of Parkinson's Disease. MovDisord 2010; 25(15): 2501-2507 [228]

I. Parkinsono ligai nespecifinės kognityvinės skalės:

1**. Matiso demencijos vertinimo skalė (angl. *Mattis Dementia Rating Scale*, MDRS).** Tai globalinio pažinimo funkcijų vertinimo skalė, jautri neurodegeneracinių ligų metu išsivystantiems kaktiniams požieviniams sutrikimams, todėl šiuo požiūriu pranašesnė už MMSE diagnozuojant PL-D, taip pat labiau atitinka PL-KS būdingus kognityvinių funkcijų lygio svyravimus. Svarbiausias MRDS trūkumas – ilga testavimo trukmė (20-45 min.) ir siauras atminties poskalės diagnostinis langas, atskiriant LKS nuo normos. Šios skalės diagnostinės charakteristikos, nustatant PL-D, kai bendra balų suma <123, labai palankios: jautrumas 92,7%, specifiškumas 91,4%, teigiama prognozinė vertė 83.3%, neigiama prognozinė vertė 96,4% [228]. 2012 m. B. Kaszas su bendraautoriais [231] atlikto FAB, MRDS, Adenbruko kognityvinio ištyrimo ir MMP palyginamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 73 PL sergantieji, duomenimis, MRDS slenkstinė vertė PL-D turėtų būti 125 balai (jautrumas 89,8%, specifiškumas 98,3%), o ši skalė iš lygintųjų tarpusavyje pasižymėjo geriausia diskriminacine geba skiriant PL-D nuo kitų demencijų.

2. Trumpas protinės būklės tyrimas (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE). Įprastinis, plačiausiai naudojamas demencijos atrankos testas, taip pat ir PLD tyrimuose

visame pasaulyje, nors PL populiacijai validizuotas nebuvo**.** Šiuo testu vertiname įvairius kognityvinius domenus (nuo 0 iki 30 balų): orientaciją (0-10 balų), registraciją ir betarpišką pakartojimą (0-6 balai), dėmesį ir koncentraciją (0-5 balai), kalbą (rašymą ir skaitymą (0-8 balai), vizualinę erdvinę orientaciją (0-1 balas); testas užtrunka apie 10 min.Šio testo privalumas – KS dinamikos vertinimas, ypač demencija sergantiems asmenims (2-2,5 balo/m.). Trūkumas – MMSE nevertina vykdomųjų funkcijų (planavimo, rūšiavimo), kurios dažniausiai nukenčia ankstyvos PL metu, nejautrus LKS ir nebuvo validizuotas kalbos funkcijai, palyginant jį su įvardinimo testais, todėl gali nenustatyti subtilaus kalbos sutrikimo, pasižymi „grindų“ efektu sunkiai demencijai (kai balas negali nukristi žemiau 0) ir „lubų efektu“ LKS, kai balas negali būti didesnis už 30. Vos dėlto, MMSE įeina į šiuo metu galiojančius DSM-IV PLD kriterijus, kur nurodoma jo slenkstinė vertė PLD – 26 balai. Lietuvoje MMSE yra nepakeičiamas klinicisto instrumentas nuo 2000 m., kai lietuviška šio testo metodika buvo išversta ir paskelbta „Neurologijos seminaruose“[230].

3. Montrealio kognityvinio vertinimo testas (angl. *Montreal Cognitive Assessment,* MoCA). Šis testas buvo sukurtas LKS atrankai bendroje populiacijoje, jo trukmė apie 30 min., vertinimo ribos – nuo 0 iki 30 balų, tik, skirtingai nuo MMSE, šiuo testu vertinamos ir vykdomosios funkcijos. Į testą įeina 6 klausimai apie orientaciją, 5 žodžių pakartojimo testas, vizualinei erdvinei orientacijai įvertinti skirtas laikrodžio piešimo ir kubo kopijavimo testas, dėmesiui ir koncentracijai – septynetų atėmimas, skaičių sekos pirminis ir atvirkštinis pakartojimas, kalbai – konfrontacinio įvardinimo ir pakartojimo užduotys, vykdomosioms funkcijoms – skaičių ir raidžių sujungimo testo B variantas (angl. *Trail Making B test*), foneminio sklandumo ir žodinių abstrakcijų užduotys. Šios skalės diagnostinės charakteristikos, nustatant PLD, kai bendra balų suma <24/25, taip pat gana palankios: jautrumas 82%, specifiškumas 75%, tačiau diagnozuojant PLLKS, kai slenkstinė vertė <26/27 balus, jautrumas išlieka panašus (83%), bet specifiškumas labai sumažėja – 53%, teigiama prognozinė vertė 46%, neigiama prognozinė vertė 92% [228]. Svarbiausias šio testo pranašumas – nesudėtingas ir gana greitas atlikimas, jautrumas lengvo laipsnio pažinimo sutrikimui ir PL būdingai vykdomajai disfunkcijai. Vis dėlto, trijų gyvūnų vardinimo užduotis gali netiksliai apibūdinti lengvą semantinės atminties sutrikimą ir nebuvo validizuota, palyginant su kitais vardinimo testais. Slenkstinės vertės PLLKS ir PLD nėra griežtai nustatytos.

4. Kembridžo pažinimo funkcijų vertinimo baterija (angl. *Cambridge Cognitive*

***Assessment*, CAMCOG).** Tai kognityvinė Kembridžo psichikos ligų ištyrimo baterijos dalis (angl. *Cambridge Examination of Mental Disorders*). Tai patikimas vyresnių asmenų pažinimo funkcijų vertinimo ir demencijos atrankos instrumentas, į kurį įeina 8 poskalės: orientacijos, kalbos, atminties (atsiminimo ir atpažinimo), dėmesio, skaičiavimo, valingos veiklos (praksio) ir suvokimo. CAMCOG testo diagnostinės charakteristikos nustatant PLD, kai slenkstinė vertė <80 balų, – jautrumas 95%, specifiškumas 94% [228]. Trūkumas – ilga testavimo trukmė (25-30 min.) ir perdėtas jautrumas su amžiumi susijusiam pažinimo funkcijų silpnėjimui.

5. Frontalinės funkcijos vertinimo baterija (angl. *Frontal Assessment Battery*, FAB). Tai greitas instrumentas, kurį galima taikyti prie ligonio lovos. Jis apjungia 6 testus, skirtus labiausiai medialinių prefrontalinių sričių žievės funkcijos vertinimui: konceptualizacijai/panašumams, žodžių sklandumui, motoriniam programavimui, jautrumui trukdžiams, inhibicijos kontrolei ir aplinkos autonomijai. Testas validizuotas pacientams, patiriantiems kaktinės skilties funkcijos sutrikimų (PL, multisisteminei atrofijai, frontotemporalinei demencijai, progresuojančiam supranuklearinem paralyžiui) ir kontroliniams asmenims. Regresinės analizės būdu nustatyta, kad FAB teisingai klasifikuoja 69,7% sergančių PSP ir FTD asmenų, tačiau šios baterijos jautrumas PL metu vyraujančiam dorzolateralinės ir ventrolateralinės prefrontalinės žievės funkcijos sutrikimui yra ribotas ir tikslių diskriminacinių charakteristikų, atskiriant PL-KS nuo kitų, nėra nustatyta [228]. 2012 m. B. Kaszas su bendraautoriais [231], atlikęs FAB, MRDS, Adenbruko kognityvinio ištyrimo ir MMP palyginamąjį tyrimą, rekomenduoja FAB slenkstine verte PL-D laikyti 12 balų (jautrumas 66,3%, specifiškumas 72,2%).

II. Parkinsono ligai specifinės kognityvinės skalės:

1. Parkinsono ligos trumpas protinės būklės tyrimo testas (angl. *Mini-Mental – Parkinson*, MMP). Tai trumpas 7 užduočių atrankos testas, sukurtas papildžius ir šiek tiek pakeitus MMSE: a) vietoje klausimo apie sezoną teiraujamasi apie laiką, b) pridėta piešinių kortelių vizualinės registracijos užduotis, c) kalbos sklandumui įvertinti prašoma išvardinti tris gyvūnus, kurių pavadinimas prasideda iš tos pačios raidės, d) regimosios atminties pakartojimas vietoj verbalinės, e) rūšiavimo užduotis – reikia atrinkti kortelę, kurioje pavaizduotas objektas skiriasi nuo kitų trijų, f) panašumų suvokimo užduotis – pateikiamos trys grupės po tris žodžius, o tiriamasis turi nurodyti, kurie du kiekvienos grupės žodžiai stipriausiai susiję tarpusavyje. Šio testo didžiausias įvertis – 32 balai, o trukmė – apie 10

min. Testas jautresnis PL-KS ir PL-D nei MMSE, tačiau vyksta tolesnis jo psichometrinių savybių tyrimas, todėl apibendrintų diagnostinių charakteristikų autoriai nepateikia [228]. V.Isella ir kt. [232] 2013 m. paskelbė, kad MMP testo jautrumas PL-D atrankai ties 27/28 balų verte – 82,7%, specifiškumas 69,6% klasifikavimo tikslumas 75,4%, o MMSE ties tokia pačia verte – jautrumas 88,5%, specifiškumas 39,1%, klasifikavimo tikslumas 60%. MMP testo diskriminacinės charakteristikos PL-LKS ties 29/30 balų verte: jautrumas 98,1%, specifiškumas 39,1%, bendras klasifikavimo tikslumas 69,4%.

2.**Parkinsono ligos išeičių vertinimo skalės kognityvinė poskalė** (angl. ***SCales for Outcomes of PArkinson's disease – Cognition*****,** SCOPA-Cog). Tai PL specifinė skalė, sukurta palyginti grupes klinikiniuose tyrimuose, bet ne kaip atrankos ar diagnostikos instrumentas. Skalę sudaro 10 užduočių, didžiausias įvertis 43 balai, testavimas trunka 10-15 min. Neverbalinei ir verbalinei atminčiai vertinti skirtas kubo kopijavimo testas, atgalinės skaičių sekos pakartojimas ir 10 žodžių skaitymo bei pakartojimo užduotis. Dėmesys vertinamas atliekant mėnesių vardinimo atgaline tvarka ir kartotinių trejetų atėmimo užduočių metu. Vykdomosios funkcijos tyrimui pasitelktos sudėtingo motorinio planavimo, darbinės atminties ir kalbos sklandumo užduotys, o vizualinei erdvinei orientacijai – figūrų rangų testas. SCOPA-Cog – jautresnis instrumentas ankstyvo PL-KS nustatymui nei MMSE (jautrumas, atitinkamai, 83% ir 62%). ar CAMCOG (jautrumas, atitinkamai, 78% ir 66%). Tačiau dauguma kritikų nurodo, kad ši skalė vienija vien tik kaktinį-požievinį KS išryškinančias užduotis, bet stokoja instrumentų žievinei kognityvinei disfunkcijai, todėl nėra objektyvi. Remiantis Brazilijoje atliktu tyrimu, bendrą SCOPA-Cog įvertį ženkliai įtakojo amžius, mokymosi bei PL trukmė [233]. Šiuo metu vyksta SCOPA-Cog skalės validizavimo procesas palyginamuosiuose tyrimuose, taip pat tęsiasi išverstos į kitas kalbas psichometrinių charakteristikų nustatymas [234].

3. Parkinsono ligos neuropsichometrinis demencijos vertinimas (angl. *PArkinson Neuropsychometric Dementia Assessmen*t, PANDA). Tai trumpas **(**10 minučių) testas, skirtas ir moksliniams tyrimams, ir klinikiniam praktiniam darbui, kurio tikslas – nustatyti subtilų ir sunkesnį, demencijos lygio KS sergant PL. Testo metu ištiriami keturi domenai: atmintis (žodinių porinių asociacijų išmokimas), vykdomoji funkcija (alternuojančių kategorijų kalbinis sklandumas), vizualinė erdvinė orientacija (atvaizdų atpažinimas) ir darbinė atmintis bei dėmesys (skaičių sekos įsiminimas). Penkta dalis skirta depresijos simptomams nustatyti. Testas nevertina kalbos, orientacijos laike, konstrukcinių gebėjimų. Šis testas jautriau nei MMSE diagnozuoja PL-KS, tačiau slenkstinės vertės nėra tiksliai

apibrėžtos. PANDA, kaip ir SCOPA-Cog, geriausiai atskleidžia tiriamųjų frontalines požievio funkcijas, tačiau stokoja instrumento žievinei disfunkcijai. Vokietijos epidemiologinės studijos GEPAD, į kurią 2008 m. buvo įtraukti 873 PL pacientai, duomenimis, remiantis PANDA, PLD paplitimą galima pervertinti: lyginant su PL-D dažniu, apskaičiuotu pagal DSM-IV kriterijus (28,6%), PANDA pagrįstas PL-D paplitimas atrodė žymiai didesnis (43,6%), tuo tarpu MMSE pagrįstas PL-D paplitimas buvo tik 17,5%, o laikrodžio piešimo testu – 41,8% [58,59].

4. Parkinsono ligos kognityvinio vertinimo skalė (angl. *Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale*, PD-CRS). Tai specifinė skalė, kuri išsamiai atspindi PL metu išsivystančių KS spektrą ir klasifikuoja išeitis į tris pažinimo funkcijų būsenas: nesutrikusi (CRS=0), PL-LKS (CRS=0,5) ir PL-D (CRS=1,0). Naujausios versijos PD-CRS sudaryta iš septynių užduočių, kurios vertina kaktines-požievio funkcijas (dėmesio pastovumą, darbinę atmintį, alternuojančios ir veiksmo kalbos sklandumą, laikrodžio piešimą, betarpišką ir uždelstą verbalinę atmintį) ir instrumentines-žievines funkcijas (konfrontacinį įvardinimą ir laikrodžio kopijavimą). Diskriminacinės analizės metu nustatyta, kad ši skalė negali atskirti PL be KFS nuo kontrolinių asmenų, tačiau jautriai skiria PL-LKS ir PL-D nuo PL be KS: slenkstinė vertė <64 pasižymi 94% jautrumu, 94% specifiškumu, 91% teigiama prognostine verte, 96% neigiama prognostine verte. Nustatytas stiprus konkurencinis PD-CRS ir MDRS skalių validumas (ICC=0,84) [235]. Testavimas trunka 17 min., jei pacientas neturi kognityvinio sutrikimo, bet užsitęsia iki 26 min., jei pacientas serga PL-D. Kadangi ši skalė vertina dėmesio pastovumą, kuris labiausiai priklauso nuo ventrolateralinės prefrontalinės žievės ir D1 dopamino receptorių veiklos, ir protinį lankstumą (darbinę atmintį), kurio svarbiausi mechanizmai susiję su dorzolateraline prefrontaline žieve ir D2 receptoriais, todėl, PD-CRS galėtų padėti atskirti šių dviejų skirtingų kognityvinių procesų sutrikimus ir diferencijuoti vaistų poveikį [236]. Neseniai paskelbta trumpa PLD atrankos skalė (angl. *PDD-Short Screen*, PDD-SS), kurią atlikti trunka 4,8-6,9 min. Šios skalės specifiškumas PL demencijai 88,5%, o jautrumas 89,8%, tačiau lengvesnį PLKS atskirti, ištyrus pacientą PDD-SS, pavyksta ne visada.Taigi, šiuo metu dauguma autorių tęsia specifinių PL-KS diagnostikos skalių ir klausimynų tyrimus, o kol kas vyrauja nuomonė, kad būtent SCOPA-Cog ir PD-CRS pasižymi optimaliomis klinikinėmis metrinėmis savybėmis, nustatant ankstyviausius su PL susijusius pažinimo funkcijų sutrikimus. Atrankos procedūrai rekomenduojama MMP, MoCA.

Europos Neurologų asociacijų federacijos darbo grupės PL diagnostikos nuorodose 2012 m.

PL-KS atrankai pasiūlytas pataisytas Adenbruko kognityvinis tyrimas (angl. *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R)) [237]. Tai viena populiariausių demencijos atrankos skalių, sukurta Kembridžo universitetinėje Adenbruko ligoninėje. Į ACE-R metodiką įvestos visos MMSE ir papildomos atminties, kalbos bei erdvinių-konstrukcinių gebėjimų užduotys. Atminties subtestas apibūdina semantinę (4 klausimai, kurie sutelkti į bendrą išprusimą) ir epizodinę (trijų žodžių prisiminimas, fiktyvaus asmens vardo, adreso prisiminimas ir atpažinimas) atmintį. Kalbos funkcija vertinama, atliekant įvardinimo, semantinės trijų pakopų žodinės instrukcijos supratimo, užrašyto sakinio skaitymo ir suvokimo, žodžių ir frazių kartojimo, sudėtingo tarimo žodžių skaitymo ir sakinio sukūrimo užduotis. Kaktinės skilties funkcijos vertinamos žodžių (1 min. vardinami žodžiai, prasidedantys raide P) ir kategorinio sklandumo užduotimis (1 min. vardinami gyvūnų pavadinimai). Erdvinėms-konstrukcinėms funkcijoms vertinti skirtos iš MMSE perkelta persidengiančių penkiakampių kopijavimo bei papildomos kubo piešimo ir lakrodžio piešimo užduotys, taškų skaičivimas ir išskaidytų raidžių identifikavimas. Orientacijos, dėmesio užduotys perkeltos iš MMSE. Didžiausias ACE-R įvertis yra 100 taškų, slenkstinė vertė LKS – 88 taškai (jautrumas 94%, specifiškumas 89%), slenkstinė vertė demencijai – 82 taškai (jautrumas 84% , specifiškumas 100%). Įgudusio tyrėjo atliekams testas trunka 15 min. Vengrijoje 2012 m. atliktas palyginamasis ACE-R, FAB ir MDRS tyrimas PL-KS diagnostikai atskleidė, kad ACE-R slenkstinė vertė 80 balų (jautrumas 74%, specifiškumas 78,1%) [231]. ACE-R taisytos metodikos adaptacijos lietuviškai kalbantiems gyventojams tyrimas buvo atliktas VUL SK, o tyrimo duomenys paskelbti "Neurologijos seminaruose" 2013 m. [238]. Šio tyrimo metu ištirti 42 pacientai ir 58 kontroliniai tiriamieji. KS sergančiųjų grupė (42 asmenys) buvo heterogeniška: LKS bei Alzheimerio liga, Lewy kūnelių, PL, kraujagysline, išsėtinės sklerozės ir mišria demencija sergantieji. ACE-R (LT) diskriminacinės charakteristikos, skiriant sergančiuosius LKS nuo kontrolinės grupės – optimalus ribinis įvertis 77, specifiškumas 99%, jautrumas 87,7%, plotas po ROC kreive (AUC) 0,946; palyginimui, MMSE diskriminacinė geba, skiriant sergančiuosius LKS nuo kontrolinės grupės – optimalus ribinis įvertis 27, specifiškumas 99%, jautrumas 64,9%, plotas po ROC kreive (AUC) 0,889. ACE-R (LT) diagnostinė vertė, atskiriant demencija ir LKS sergančiuosius, buvo tokia: optimalus ribinis įvertis 74, specifiškumas 89,7%, jautrumas 91,4%, plotas po ROC kreive (AUC) 0,97; palyginimui, MMSE diskriminacinė geba, skiriant sergančiuosius demencija nuo LKS, buvo tokia: optimalus ribinis įvertis 24, specifiškumas 84,6%, jautrumas 91,4%, plotas po ROC kreive (AUC) 0,958. Taigi, ši skalė tinkama naudoti specializuotuose centruose ir gali gerai atskirti asmenis, sergančius LKS bei demencija, nuo sveikų žmonių. Tęsiant prospektyvines didelės

apimties studijas (GEPAD [58,59], CAMPAIGN [7,25,217], ICICLE-PD [159]), kaupiasi patirtis, tų pačių instrumentų kartotinis taikymas dinamikoje geriausiai atskleidža jų diagnostinį pajėgumą, o naujos žinios apie PL-KS patofiziologiją suteikia postūmį inovatyvių instrumentų paieškoms.

3.3.2. Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų tyrimas specializuotais testais

Atskira ir ypač svarbi tyrimų sritis – LKS nesiekiančio subtilesnio kognityvinių funkcijų sutrikimo nustatymas ankstyviausioje PL stadijoje (preklinikinėje, galbūt premotorinėje) - vis dar kelia daugybę diskusijų ir stokoja jautrių instrumentų. Tokiu atveju skalės globalinio ar net ir lokalaus nedidelio laipsnio sutrikimo gali neatspindėti. Be to, skalės ar klausimynai iš esmės yra skirtos pirminei (atsakyti į klausimą, ar kognityvinės funkcijos sutrikę, ir nustatyti sutrikimo laipsnį) arba antrinei atrankai (atsakyti į klausimą, ar KS būdingas Parkinsono ligai), o tiksliau nustatyti konkretaus domeno pažeidimą galima kognityvinei funkcijai atskleisti specializuotų testų pagalba. PL-KS tyrimuose taikoma daugybė testų, tačiau nėra specialiai PL pritaikytų standartizuotų tyrimo rinkinių, visos rekomendacijos yra patariamojo pobūdžio, o apsispręsti tenka pačiam tyrėjui, remiantis gera klinikine praktika ir turimomis žiniomis apie PL kognityvinį profilį. Todėl ankstyvos PL metu rekomenduojami daugiausi frontostriatinį deficitą atspindintys valdomosios funkcijos, impulsų kontrolės, išmokimo, atminties, motorinės inhibicijos bei vizualinės erdvinės orientacijos testai, o temporalines funkcijas tirti rekomenduojama pagal poreikį [228]. Vykdomosios funkcijos sutrikimui sergant PL dažniausiai rekomenduojami šie testai: 1) Viskonsino kortelių rūšiavimo (angl. *Wisconsin card sorting test*) arba Londono bokšto (angl. *Tower of London test*) – abu vertina dėmesį, darbinę atmintį, planavimą, koncepcijų formavimą, gebėjimą laikytis taisyklių, kognityvinės inhibicijos ir grįžtamojo ryšio mechanizmus; 2) užduoties perkėlimo (angl. *Task switching*) arba keitimo testus, kurie vertina kognityvinį lankstumą, atsako inhibiciją, dėmesį, atsparumą trukdžiams ir sugebėjimą išlaikyti planuotą rinkinį; 3) žodžio ir spalvos disociacijos arba Stroop'o testai (angl. *Stroop performance*) vertina dėmesio tikslingumą, atsako inhibiciją bei išsekimą; 4) dėmesio reikalaujančio rinkinių sudarymo testas (angl. *Attentional set-shifting*) vertina dėmesį, aukštesnio lygio kognityvinį lankstumą (dirgiklio dimensijų nustatymą) ir pašalinių stimulų blokavimo gebėjimus bei grįžtamojo ryšio gebėjimą.

Išmokimo kokybę tirti rekomenduojama atvirkštinio mokymosi (angl. *Reversal learning*) ir orų prognozės (angl. *Weather prediction*) testais, kurie abu atspindi grįžtamojo ryšio funkciją, pirmasis susijęs ir su stimulų matricos sudarymu, o antrasis – su dėmesiu, darbine atmintimi,

taisyklių sudarymo bei abstraktaus mąstymo gebėjimais. Impulsų kontrolei apibūdinti skirti lošimo, spėjimo arba sprendimų priėmimo testai, kuri apibūdina savikontrolę (atsako inhibiciją) bei grįžtamojo ryšio funkciją. Darbinei atminčiai vertinti dažniausiai pasirenkami skaičių sekos pakartojimo (angl. *Digit span*) bei erdvinės darbinės atminties testai. Motorinę inhibiciją įvertina signalizuoto sustojimo (angl. *Stop signal task*) ir uždelsto atsako (angl. *delayed responding*) testai, kur pastarasis atspindi ir dėmesio pastovumą. Vizualinę erdvinę konstrukcinę funkciją ir motorinius vaizduotės gebėjimų aspektus vertinti galima apvertimo mintyse (angl. *Mental rotation*), Bostono teisingos linijos orientacijos (angl. *Boston Judgement of Line Orientation test,* BJLOT) testu.

Semantinei ir kalbos sklandumo funkcijai tirti rekomenduojami laipsniško įvardinimo testai: Bostono (angl *Boston's naming test*), laipsniško įvardinimo (angl. *Graded Naming Test*), kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (angl. Controlled Oral Word Association Test, COWAT), kai prašoma įvardinti tam tikra raide prasidedančius (F,A,S) arba tam tikrą kategoriją nusakančius žodžius (gyvūnus, spalvas, vaisius).

Vienas populiariausių modelių, skirtų dėmesio ir darbinės atminties vertinimui, yra pasirinkimo reakcijos laiko testai (angl. *Choice reaction test*), kurių stimulai gali būti įvairūs, dažniausiai regos (veidai, daiktai, geometrinės figūros, kurie skiriasi spalva, kryptimi, svarba) arba klausos, o sprendimai realizuojami atliekant pasirinkimo veiksmą (paprastai, spaudžiant mygtuką/skirtingus mygtukus). Vertinamas reakcijos nuo stimulo pasirodymo iki pasirinkimo realizavimo greitis ir sprendimo kokybė (teisingų bandymų skaičius) bei klaidų skaičius (klaidingų sprendimų bei techninių testo atlikimo klaidų). Šie testai taip pat nėra pritaikyti konkrečiai ligai, - tai pasirinkimo reakcijos laiko tyrimo instrumentas. Ankstyva PL sergančiųjų psichomotorinių reakcijų greičiui tirti naudojamas ir skaičių bei raidžių sujungimo A arba dažniau B varianto testas (angl. Trail *Making Test Part A/B*).

Dauguma autorių išsamaus kognityvinio ankstyva PL sergančiųjų ištyrimo bateriją papildo ir temporalinę cholinerginę funkciją atspindinčiais epizodinės atminties testais, pavyzdžiui, porinių asociacijų išmokimo arba trumpu pataisytu vizualinės erdvinės atminties testu (angl. *Brief Visuaspatial Memory Test-revised*, BVMT-R), taip pat verbalinės trumpalaikės atminties testais arba Vekslerio atminties skalės atskirais subtestais.

Autoriai, tiriantys pažinimo funkcijų ir PL gydyti vartojamų vaistų ryšį, nurodo, kad dopamino ištekliams pasipildžius, pagerėjimą aiškiausiai atspindi Viskonsino kortelių rūšiavimo, Londono bokšto, užduoties keitimo, skaičių sekos bei erdvinės darbinės atminties testai, o pablogėjimą dėl dopaminerginės hiperstimuliacijos perdozavus vaistų - konkurencinio išmokimo, lošimo/spėjimo, orų prognozių klasifikavimo, atvirkštinio

mokymosi, uždelsto atsako su dėmesio atitraukimu testai, taip pat, žinoma, regos haliucinacijos. Dopaminerginis gydymas paprastai nepakeičia dėmesio reikalaujančio rinkinių sudarymo, užduoties keitimo, abstrakčių figūrų išmokimo, erdvinės regimosios atminties, asociacijų išmokimo ir verbalinės atminties testų rezultatų.

Aptarti testai dažniausiai buvo sukurti remiantis „popieriaus ir pieštuko“ metodika. Ir šiandien, įsibėgėjus XXI-am amžiui, dauguma autorių tebenaudoja raidžių-skaičių sekos sudarymo, rašytinius ar žodinius kodavimo ar kitokio pakeitimo, skaičių sekos įsiminimo bei skaičių sujungimo testus, tačiau savo ruožtu nemažai tyrėjų nurodo, kad įprasti neuropsichologiniai „popieriaus-pieštuko“ testai po vieną nėra pakankamai jautrūs ir išsamūs, kad tinkamai atspindėtų dėmesio ir darbinės atminties pajėgumą, o užtrunka ilgai, išvargina tiriamąjį ir tyrėją, todėl klinikinėje praktikoje juos, o ypač jų rinkinius naudoti sudėtinga. Be to, visuomet išlieka tikimybė, kad tyrėjo subjektyvumas gali paveikti ir testavimo kokybę, ir rezultatų interpretaciją. Todėl, stengiantis standartizuoti pažinimo funkcijų tyrimo metodiką, optimizuoti rezultatų pateikimą bei išsaugojimą, nuo 1970-ųjų pradėta kurti kompiuterizuotas pažinimo funkcijų vertinimo sistemas. Svarbiausi šių paieškų postūmiai buvo du: tai vaikų kognityvinių gebėjimų tyrimas ir vyresnio amžiaus LKS diagnostika, tačiau palaipsniui indikacijų spektras išsiplėtė ir apėmė visas amžiaus grupes, įvairias neurologines ir psichiatrines ligas. Kompiuterizuotų sistemų privalumai yra tokie: galima anksti nustatyti subtilius ar LKS būdingus pakitimus, išsamiai ištirti įvairias pažinimo funkcijas vienu metu, tiksliai išmatuoti reakcijos ir užduoties atlikimo greitį, dėka testų suskirstymo pakopomis išvengti „lubų ir grindų“ efekto, taupyti laiką, be to, nėra nepageidaujamo išmokimo tikimybės kartotinių tyrimų metu, nes programos paprastai yra lanksčios. Dauguma kompiuterizuotų testų neverbaliniai (todėl nepriklauso nuo gimtosios kalbos, nereikalingas vertimas), neutralūs kultūriniu požiūriu, pasižymi minimaliu variabilumu tarptautinių tyrimų metu. Išsamios kompiuterizuotų kognityvinių funkcijų tyrimo sistemų apžvalgos autorė K.Wild su bendraautoriais [239] nurodo, kad egzistuoja bent 18 skirtingų automatizuoto testavimo sistemų: automatizuoto neuropsichologinio ištyrimo baterija AMAN (angl. *Automated Neuropsychological Assessment Metrics*), kompiuterizuotos LKS atrankos testų rinkinys CANS-MCI (angl. *The Computer-Administered Neuropsychological Screen for Mild Cognitive Impairment*), CANTAB (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), CNS tyrimo baterija (angl. *CNS vita*l *signs*), kompiuterizuota neuropsichologinių testų baterija CNBT (angl. *Computerised Neuropsychological Test Battery*, kognityvinių vaistų tyrimų kompiuterizuota vertinimo sistema COGDRAS (angl. *Cognitive Drug Research Computerised Assessment System*), kognityvinės būklės baterija CogState, pažinimo funkcijų

stabilumo indeksas (angl. *Cognitive Stability Index*, CSI), LKS atrankos baterija (angl. *MCI Screen*), automatizuotas neuropsichologinis testas ACT (angl. *Automated Cognitive Test),* sistema *Cognometer*, automatizuoto neuropsichologinio ištyrimo baterija CNS (angl. *Computerised Neurocognitive Scan*), sistemos *Examen, Cognitive Par*, *Ordinateu*r (ECO), *Integneuro, Microcog*, *Mindstreams* (Neurotrax), Hasegava demencijos skalė HDS (angl. *Hasegawa Dementia Scale*), neurologinė elgesio vertinimo sistema NES (angl. *Neurobehavioural Evaluation System*). Geriausiomis LKS diskriminacinėmis savybėmis pagal K.Wild su bendraautoriais pasižymi CANTAB ir CANS-MCI sistemos, tik pastaroji, sudaryta iš 8 testų, ir buvo sukurta LKS diagnostikai, o CANTAB yra išsami kognityvinio vertinimo sistema, tinkama įvairioms klinikinėms indikacijoms.

CANTAB sistemą 1980-aisiais Kembridžo universitete sukūrė Barbara Sahakian ir Trevor Robbins su bendraautoriais, remdamiesi duomenimis, gautais eksperimentinių tyrimų su gyvūnais, ypač kaktinės bei smilkininės skilties pažeidimo, metu. Šiuo metu ji naudojama daugiau nei 500 mokslo centrų visame pasaulyje, duomenų bazėse paskelbta daugiau nei 1000 mokslinių tyrimų, yra normatyvai, atitinkantys amžiaus grupes nuo 4 iki 90 metų [240]. Nors iš pradžių sistema buvo kuriama vyresnių asmenų pažinimo sutrikimams bei demencijai diagnozuoti, tačiau per ketvirtį amžiaus ji sėkmingai taikoma įvairių neurologinių ir psichikos ligų kognityviniam profiliui nustatyti: Alzheimerio ligai ir kitoms demencijoms, LKS, išsėtinei sklerozei, PL, Tureto sindromui, migrenai, depresijai, šizofrenijai, dvipoliniam afektiniam sutrikimui, priklausomybėms, autizmui, įvairiems vaikų dėmesio bei elgesio sutrikimams, arterinės hipertenzijos bei galvos smegenų traumų padariniams, Diušeno raumenų distrofijai, taip pat vaistų poveikio tyrimams ir sveikiems savanoriams. Testams atlikti naudojamas lietimui jautrus ekranas ir pultelis. (Beje, metodikos sudarymo etape ekranas ir buvo sukurtas pažengusia PL sergantiems pacientams, kurie dėl savo sunkios motorinės būklės negalėjo atlikti įprastų popieriaus-pieštuko testų.) Paskutinę CANTAB sistemos versiją (CANTAB Eclipse 6) sudaro 25 testai, apibūdinantys skirtingas pažinimo funkcijas [240]:

1. Atrankos testai: didelio/mažo apskritimo (angl. *Big/little circle*, BLC), motorinės atrankos užduotis (angl. *Motor screening task*, MOT)
2. Regimosios atminties testai: uždelstos atitikmens paieškos (angl. *Delayed Matching to Sample,* DMS), porinių asociacijų išmokimo (angl. *Paired Associates learning,* PAL), figūrų atpažinimo (angl. *Pattern Recognition memory*, PRM), erdvinės regimosios atminties (angl. *Spatial Recognition memory,* SRM)

3. Valdomosios funkcijos: dėmesio perkėlimo užduotis (angl. *Attention Switching Task,* AST), tarpdimensinio rinkinių sudarymo (angl, *Intra-Extra Dimensional Set Shift,* IED), vieno prilietimo Kembridžo kojinių (angl. *One Touch Stockings of Cambridge,* OTS), erdvinio dėmesio (angl. *Spatial Span*, SSP), Kembridžo kojinių (angl. *Stockings of Cambridge*, SOC), erdvinės darbinės atminties (angl. *Spatial Working memory*, SWM)

4. Dėmesio testai : pasirinkimo reakcijos greičio (angl. *Choice Reaction Time*, CRT), vizualinės atitikmens paieškos (angl. *Match to Sample Visual Search*, MTS), greito regimosios informacijos apdorojimo (angl. *Rapid Visual Processing*, RVP), reakcijos laiko (angl. *Reaction Time*, RTI), paprastos reakcijos laiko (angl. *Simple Reaction Time*, SRT)

5. Semantinės/verbalinės atminties testai: laipsniško įvardinimo (angl. *Graded Naming Test*, GNT), žodinio atpažinimo testas (angl. *Verbal Recognition memory*, VRM)

6. Sprendimų priėmimo ir atsako kontrolės testai: afektinis veiksmo (angl. *Affective go/no-go test,* AGN), Kembridžo lošimo (angl. *Cambridge Gambling Test*, CGT), informacijos sisteminimo užduotis (angl. *Information Sampling Task*, IST), Stop signalo užduotis (angl. *Stop Signal Task,* SST)

7. Socialinio pažinimo testas: emocijų atpažinimo testas (angl. *Emotion Recognition Task*, ERT)

8. Kiti: regos analogiškosios skalės (angl. *Visual Analogue Scales*, VAS)

PL sergančiųjų pažinimo funkcijų tyrimus, naudojant CANTAB testus, pradėjo sistemos autoriai prieš beveik 20 m., tačiau jie daugiausiai kreipė dėmesį į pažengusios PL stadijos metu išsivysčiusios demencijos ir Alzheimerio ligos diferencinę diagnostiką bei vaistų poveikio stebėjimą. 1995 m. T.Robbins, A.Owen, B.Sahakian, lygindami įvairių stadijų vaistų vartojančius ir nevartojančius PL sergančiuosius su neurochirurginiais pacientais, patyrusiais kaktinės skilties ekscizijas, pastebėjo, kad ankstyva PL sergantiesiems būdingi planavimo ir erdvinės atminties sutrikimai, o, vartojant vaistų PL gydyti, pagerėja planavimo tikslumas, bet ne užduoties atlikimo laikas [241]. Nuo 2000 m. pasirodydavo pavieniai nedidelės apimties tyrimai, kur CANTAB sistema buvo naudojama dopaminerginių vaistų efektui [242] bei giliosios pamato branduolių stimuliacijos komplikacijoms [243] išaiškinti, o dauguma nuo 2000 m. paskelbtų tyrimų su CANTAB sistema nukrypo nuo neurodegeneracinių ligų ir susitelkė į afektinių sutrikimų, šizofrenijos, vaikų elgesio, dėmesio ir aktyvumo problemas, kol 2004 m. T. Foltynie su bendraautoriais CAMPAIGN studijoje [7,217] panaudojo CANTAB testus kartu su MMSE ir nacionaliniu suaugusiųjų skaitymo testu (angl. *National Adult Reading Test*, NART), žodžių sklandumo

testu (kai po 1 min. vardinama i6 F,A,S ir 90 sekundžių vardinami gyvūnai). NART vertino premorbidinį intelekto koeficientą, MMSE naudotas demencijos atrankai, sklandumo testas turėjo apibūdinti frontalines funkcijas. CAMPAIGN darbo grupė papildomai pasirinko tris CANTAB testus: figūrų atpažinimo (PRM, jautrų temporalinės skilties funkcijai), erdvinės regimosios atminties (SRM, kartu vertinantį frontalines ir temporalines funkcijas) bei pakeistą Londono bokšto testą (vieno prielietimo Kembridžo kojinių testą, OTS, kuris vertina planavimą bei sprendimų priėmimą) ir nustatė LKS 36% sergančiųjų pirmą kartą diagnozuota PL. Per pastaruosius 7 m. palaipsniui prasidėjo su PL-KS susiję tyrimai, kuriuose CANTAB testai derinami su „popieriaus-pieštuko“ metodikomis, o 2012 m. CANTAB grupė [240] pasiūlė 8 testų bateriją judėjimo sutrikimais sergančiųjų kognityviniams gebėjimams vertinti (angl. *CANTAB Movement Battery*), iš kurių rekomendavo pasirinkti ne daugiau kaip 6 testus: reakcijos laiko užduotį (RTI), figūrų atpažinimo (PRM), vieno prilietimo Kembridžo kojinių testą (OTS), erdvinės darbinės atminties (SWM), Kembridžo lošimo (CGT), porinių asociacijų išmokimo (PAL) ir tarpdimensinio rinkinių sudarymo (IED) testus. Šie testai, autorių nuomone, geriausiai atspindi PL metu vykstančius kognityvinius procesus: RTI vertina motorinės reakcijos greitį, PRM – medialinių temporalinių sričių funkciją, OTS ir SWM – planavimą, sprendimų priėmimą, darbinę atmintį, CGT – impulsyvumą, PAL – vizualinį asociacinį išmokimo gebėjimą ir atmintį, IED – frontostriatinę kategorijų sudarymo funkciją. Kai planavome šį darbą 2006 m., dar nebuvo jokių konkrečių PL pacientų ištyrimo rekomendacijų, todėl, remdamiesi PL patogenezės žiniomis ir klinikine nuojauta, pasirinkome 9 CANTAB sistemos testus, iš kurių sudarėme specializuotą bateriją: dėmesio intensyvumui ir reakcijos greičiui vertinti – CRT, dėmesio selektyvumui (pastovumui) – RVP, dėmesio apimčiai ir vizualinei erdvinei orientacijai – SSP, vykdomosioms funkcijoms – OTS, sprendimų priėmimui rizikingose situacijose bei impulsyvumui – CGT, darbinei atminčiai - SWM, semantinei/ verbalinei atminčiai – GNT, epizodinei atminčiai – PAL, regimajai atminčiai – SRM. Šių testų metodika išsamiai aprašyta 4.2.3. skyriuje. VUL SK Neurologijos centre CANTAB sistema naudojama įvairių ligų kognityviniams tyrimams: Lietuvoje recenzuojamuose mokslo žurnaluose 2010 m. paskelbti du moksliniai darbai, kuriuose CANTAB sistemos testai naudoti Alzheimerio ligos kognityvinio profilio apibūdinimui [244,245], 2011 m. darbas, kurio metu tirti sergantieji išsėtine skleroze [246], 2013 m. paskelbėme ankstyva PL sergančiųjų dėmesio tyrimo rezultatus [247].

Apibendrinimas. 2013 m. jungtinė Europos neurologų federacijų asociacijos (ENAF) ir PJSA darbo grupė, apibendrindama sukauptą informaciją, sudarė naujausias PL

diagnostikos rekomendacijas [69]. Remiantis šiuo dokumentu, įtariant PL, rekomenduojama atlikti neuropsichologinį ištyrimą (A rekomendacijų lygis), kurį sudaro objektyvi anamnezė iš slaugytojo ar partnerio, trumpas pažinimo funkcijų įvertinimas ir atrankos procedūros PMES, psichozei bei sunkiai depresijai. Pažinimo funkcijų vertinimo instrumentai - klausimynai bei skalės ir įvairūs testai – atrinkti pagal Nacionalinio neurologinių ligų ir insulto instituto (angl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, NINDS,) rekomendacijas, pagrįstas PL duomenų bazės (angl. *PD Common Data Elements*, CDEs) informacija. Rekomendacijų autoriai pabrėžia, kad ankstyvos PL metu neuropsichiatrinio ištyrimo pirminis tikslas – ekskliuduoti kitas su parkinsonizmu susijusia ligas (demenciją su Lewy kūneliais, progresuojantį supranuklearinį paralyžių). ENAF-PJSA rekomendacijose PL-D atrankai siūloma Matiso demencijos vertinimo skalė, MDRS-2 [248], Adenbruko kognityvinis ištyrimas, ACE-R [237] ir Montrealio kognityvinis ištyrimas, MoCA [249,250]. Specializuotos PL skalės, dėl kurių diagnostinės vertės sukaupta I klasės įrodymų, - PL išeičių vertinimo skalės kognityvinė poskalė**,** SCOPA-Cog**)** [233**]** ir PL kognityvinio vertinimo skalė (angl. Parkinson's Disease—Cognitive Rating Scale, PD-CRS) [235] – tinkamos moksliniams tyrimams ir intervencinėms studijoms[228] PD-CRS privalumas - kaktinio požievinio ir užpakalinio žievinio kognityvinio sutrikimo diferencinė diagnostika [251].

NINDS apžvalgos duomenimis, PD-CRS – išsamus, jautrus (94%) and specifiškas (94%) PL-D atrankos instrumentas, kuris leidžia atskirti PL be pažinimo sutrikimo, PL-LKS ir PL-D [69]. Plačiai vartojamas MMSE neatspindi vykdomosios funkcijos ir pasižymi lubų efektu (normalus įvertinimas neleidžia ekskliuduoti su PL susijusio pažinimo sutrikimo), tačiau papildžius MMSE kitais trumpais testais - betarpiško ir uždelsto režimo pakartojimo testu (angl. *immediate and delayed recall*), kalbos sklandumo testu (angl. *verbal fluency*) bei vartojamų vaistų klausimynu, šio instrumento klasifikavimo tikslumas pagerėja [252]. Sukaupta I klasės įrodymų dėl kito trumpo klausimyno: neseniai sukurtas PL demencijos atrankos testas (angl. *PDD short screen,* PDD-SS) [253] pasižymi panašiu tikslumu kaip DRS-2, tačiau užtrunka žymiai trumpiau (5–7 min). ENAF-PJSA darbo grupė rekomenduoja, atliekant neuropsichiatrinį ištyrimą, kartu įvertinti miegą, nuotaiką, suvokimą, nes šie simptomai svarbūs PL diagnostikai ir prognozei, patikslinant anamnezę iš partnerio arba slaugytojo. Yra I klasės įrodymų, kad paradoksinei miego parasomnijai (PMES) diagnozuoti tinka PMES atrankos klausimynas (angl. The RBD Screening Questionnaire), kurio jautrumas 96% ir specifiškumas 56%, kai slenkstinė vertė - 5 balai; polisomnografija

patikslina PMES diagnozę [254]. I klasės įrodymai liudija, kad PJSA pataisytos vieningos (unifikuotos) PL vertinimo skalės (UPLVS) I poskalė tinka haliucinozės ir psichozės atrankai [255]. Apie konkrečius automatizuotus kognityvinius testus šiose rekomendacijose neužsiminta.

3.4. Su Parkinsono liga susijusio kognityvinio sutrikimo diagnostika

Vieningų PL-KS diagnostikos kriterijų stoka – viena iš opiausių PL kognityvinių tyrimų ir su jais susijusio klinikinio darbo problemų. Nepaisant to, kad į PL-KS pradėta telkti daugiau dėmesio jau pastaruosius 20 metų vykstančių patologijos tyrimų metu, tačiau klinikiniam darbe apibrėžti kriterijai ilgai galiojo tik PL-D, PL-LKS terminas aiškiau apibrėžtas tik 2009-2010 m. Remdamasis 2000 m. išleista Amerikos psichiatrų asociacijos parengta Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo IV redakcija (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* DSM IV), 2003 m. T. Foltynie su kolegomis CAMPAIGN tyrime skirstė naujai nustatytos PL pacientų KS pagal MMSE slenkstinę 24 balų vertę, kur 24 balų ir mažesnį įvertį priskyrė PL demencijai, o 25 balus ir daugiau surinkusiems pacientams tikslino kognityvinio sutrikimo profilį ir nustatė frontostriatinį, temporalinį (amnestinį) arba mišraus pobūdžio KS [7]. Kai vis daugiau autorių ėmė nepasitikėti MMSE 24 balų slenkstinės vertės specifiškumu PLD, 2007 m. Pasaulinės judėjimo sutrikimų asociacijos (PJSA) darbo grupė, vadovaujama M.Emre, suformulavo PL-D diagnostikos kriterijus, kuriuos 2011 m. peržiūrėjo ir pataisė. PJSA rekomenduoti PL-D diagnostikos kriterijai [15] pateikti 3.4-1 ir 3.4-2 lentelėse. Rekomendacijose įvardinti du pagrindiniai PL-D kriterijai (3.4-1 lentelė): 1) PL diagnozė, nustatyta remiantis Jungtinės karalystės Smegenų banko kriterijais, ir 2) nepastebimai prasidėjęs bei lėtai progresuojantis demencijos sindromas, išsivystęs esant jau nustatytai PL diagnozei, ir patvirtintas anamnezės, klinikiniais bei kognityvinio ištyrimo duomenimis, apibrėžiamas kaip daugiau nei vieno kognityvinio domeno sutrikimas, kuris sutrikdo kasdienę veiklą (nepriklausomai nuo motorinių ir autonominių simptomų įtakos) ir atspindi pažinimo funkcijų pablogėjimą, lyginant su premorbidiniu lygiu.

3.4-1 lentelė. Su Parkinsono liga susijusios demencijos klinikiniai bruožai (Pasaulio judėjimo sutrikimų asociacijos rekomendacijos, 2007 m.)
I. Pagrindiniai kriterijai:
1. Parkinsono ligos diagnozė pagrįsta JK *Queen Square* smegenų banko kriterijais
2. Nepastebimai prasidėjęs ir lėtai progresuojantis demencijos sindromas, išsivystęs esant nustatytai PL diagnozei, ir patvirtintas remiantis anamnezės, klinikiniais ir kognityvinio ištyrimo duomenimis, apibrėžiamas kaip:
• Daugiau nei vieno kognityvinio domeno sutrikimas

• Atspindi pažinimo funkcijų pablogėjimą, lyginant su premorbidiniu lygiu
• Kognityvinis deficitas sutrikdo kasdienę veiklą (socialinę, profesinę, asmeninę) nepriklausomai nuo motorinių ir autonominių simptomų įtakos
II. Susiję klinikiniai požymiai:
1. Kognityviniai simptomai:
• Sutrikęs dėmesys. Spontaniško ir sutelkto dėmesio sutrikimas, blogai atlieka dėmesio užduotis, būdinga sutrikimo sunkumo fliuktuacija dienos metu ir skirtingomis dienomis
• Sutrikusios vykdomosios funkcijos. Sutrikusi iniciacija, planavimas, koncepcijų formavimas, taisyklių nustatymas, rūšiavimas ir rinkinių išlaikymas bei mąstymo tempas (bradifrenija)
• Sutrikusi vizualinė erdvinė funkcija. Sutrikęs vizualinės erdvinės orientacijos, percepcijos bei konstrukcijos užduočių atlikimas
• Sutrikusi atmintis. Spontaniško betarpiško įvykių atkartojimo ar naujos medžiagos išmokimo sutrikimas; atmintį pagerina priminimas, atpažinimas geresnis nei spontaniškas atsiminimas
• Kalbos svarbiausios funkcijos išlieka nepakitę. Galimi žodžių paieškos ar sakinių struktūros sutrikimai.
2. Būdingi elgesio bruožai:
• Apatiškumas: sumažėjęs spontaniškumas, motyvacijos, susidomėjimo, pastangų reikalaujančio valingo elgesio stoka
• Asmenybės ir nuotaikos pakitimai (depresija, nerimas)
• Haliucinacijos: dažniausiai regos, paprastai kompleksinės, suformuotos žmonių, gyvūnų, daiktų vizijos
• Kliedesiai: paprastai paranoidiniai, kaip neištikimybės ar fantominės sienos (namie gyvenančių nekviestų svečių)
• Padidėjęs mieguistumas dieną
III. Požymiai, kurie verčia abejoti diagnoze:
• Gretutinė patologija, nelaikoma demencijos priežastimi, tačiau galinti ją sukelti, pavyzdžiui, ženklūs galvos smegenų kraujagyslių ligos požymiai, nustatyti vaizdinimo tyrimais
• Nežinomas motorinių ir kognityvinių simptomų išsivystymo laiko intervalas
IV. Požymiai, kurie verčia apsvarstyti kitas galimas kognityvinio sutrikimo priežastis, o jas nustačius, ekskliuduoja PL-D diagnozę:
1. Kognityviniai ir elgesio sutrikimai, išsivystę kitos konkrečios patologijos kontekste:
• Ūminis sumišimas dėl:
- sisteminių ligų ar priežasčių
- intoksikacijos vaistais
• Didžioji depresija, remiantis DSM IV kriterijais
2. Atitikimas galimos kraujagyslinės demencijos kriterijams pagal NINDS-AIREN (demencija vystosi galvos smegenų kraujagyslių ligos kontekste, būdingi papildomi židininiai simptomai kaip hemiparezė, jutimo sutrikimas, vaizdinimo tyrimuose nustatomi cerebrovaskulinės patologijos požymiai IR egzistuoja ryšys tarp dviejų iš šių: demencijos pradžia per 3 mėnesius po diagnozuoto insulto, staigus kognityvinių funkcijų blogėjimas, fluktuacija, laipsniškas kognityvinio deficito progresavimas).
Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PLD – PL demencija, JK Queen Square – Jungtinės Karalystės Queen Square ligoninė, NINDS-AIREN - nacionalinio neurologinių ligų ir insulto instituto ir neuromokslų tyrimo instituto jungtiniai kriterijai; DSM IV – Amerikos psichiatrų asociacijos psichikos ligų diagnostikos ir statistikos vadovas (4 redakcija)

Susiję klinikiniai simptomai – tai būdingas kognityvinis PL-D profilis, kurį sudaro dėmesio, vykdomosios, vizualinės erdvinės funkcijų, atminties sutrikimai, o kalbos svarbiausios funkcijos ilgai išlieka nepakitę, bei elgesio bruožai (apatiškumas, asmenybės ir nuotaikos sutrikimai, haliucinacijos, kliedesiai, padidėjęs mieguistumas dieną). III grupei prskirti simptomai, kurie verčia abejoti PL-D diagnoze, tačiau jos paneigti negali: gretutinė patologija,

nelaikoma demencijos priežastimi, tačiau galinti ją sukelti, pavyzdžiui, ženklūs galvos smegenų kraujagyslių ligos požymiai, nustatyti vaizdinimo tyrimais, ir neaiški arba nežinoma motorinių bei kognityvinių simptomų išsivystymo chronologija. IV grupei priklauso PL-D ekskliudaciniai kriterijai: kognityviniai ir elgesio sutrikimai, išsivystę kitos konkrečios patologijos kontekste: ūminis sumišimas dėl somatinės patologijos, intoksikacijų,vaistų ir didžioji depresija) bei atitikimas galimos kraujagyslinės demencijos kriterijams pagal Nacionalinio neurologinių ligų ir insulto instituto ir neuromokslų tyrimo instituto rekomendacijas, NINDS-AIREN. Įvertinus visų 4 grupių požymius, nustatoma tikėtinos arba galimos PL-D diagnozė (3.4-2 lentelė).

3.4-2 lentelė. Pasaulio Judėjimo sutrikimų asociacijos pasiūlyti Tikėtinos ir galimos su Parkinsono Liga susijusios demencijos diagnozės kriterijai

TIKĖTINA PL-D:
A. Pagrindiniai kiterijai: būtini abu.
B. Susiję klinikiniai požymiai:
• Būdingas kognityvinio sutrikimo profilis, kai konstatuotas bent dviejų iš keturių pagrindinių domenų sutrikimas (sutrikęs dėmesys, kuriam būdingi klinikiniai svyravimai, vykdomosios funkcijos, vizualinės erdvinės funkcijos, spontaniškas betarpiškas pakartojimas, kuris pagerėja priminimo atveju)
• Bent vienas būdingas elgesio bruožas (apatija, depresija, nerimas, haliucinacijos, iliuzijos, padidėjęs mieguistumas dieną) paremia tikėtinos PL-D diagnozę, tačiau jų nebuvimas tikėtinos PL-D diagnozės neekskliuduoja
C. Nėra III grupės požymių, kurie verčia abejoti PL-D diagnoze
D. Nėra IV grupės požymių, kurie ekskliuduoja PL-D diagnozę
GALIMA PL-D:
A. Pagrindiniai kiterijai: būtini abu.
B. Susiję klinikiniai požymiai:
• Nebūdingas kognityvinio sutrikimo profilis, kai konstatuotas bent vieno ar kelių domenų sutrikimas, kaip vyraujanti arba recepcinio tipo (sklandumo) afazija, arba selektyvus išsaugojimo tipo amnestinis sindromas (atminties nepagerina priminimas ar atpažinimas) išliekant nesutrikusiam dėmesiui
• Gali būti arba nebūti būdingų elgesio bruožų
ARBA
C. Yra vienas ar daugiau III grupės požymių, kurie verčia abejoti PL-D diagnoze
D. Nėra IV grupės požymių, kurie ekskliuduoja PL-D diagnozę
Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PL-D – PL demencija

Tikėtinos PL-D diagnozei būtini abu pagrindiniai kriterijai ir būdingas kognityvinio sutrikimo profilis, taip pat turi nebūti III ir IV grupės simptomų, o bent vienas būdingas elgesio bruožas paremia tikėtinos PL-D diagnozę. Galima PL-D diagnozuojama, kai yra abu būtini kriterijai, o susiję klinikiniai simptomai netipiški (vyrauja percepcinė arba sklandumo afazija, selektyvus išsaugojimo tipo amnestinis sindromas ir pan.) arba yra bent vienas III grupės simptomas, verčiantis abejoti PL-D diagnoze. 2007 m. B. Dubois vadovaujama PJSA darbo grupė suformulavo praktinius I lygio (PL-D atrankos) ir II lygio (PL-D neuropsichiatrinio profilio nustatymo) kriterijus [256], papildant DSM IV nustatytuosius, kurie pateikti 3.4-3 lentelėje.

3.4-3 lentelė. Su PL susijusios demencijos diagnostiniai kriterijai, neuropsichologiniai bruožai ir psichiatriniai simptomai (DSM IV, pataisyti pasaulio judėjimo sutrikimų asociacijos)	
Diagnostiniai kriterijai	PL diagnozė nustatyta remiantis JK *Queen Square* smegenų banko kriterijais
	PL išsivystė anksčiau nei prasidėjo demencija
	MMSE<26 balų
	Sunkus pažinimo sutrikimas, trukdantis kasdienei veiklai
	Bent du sutrikimai iš šių: trijų žodžių pakartojimas (MMSE), susikryžiuojančių penkiakampių piešimas (MMSE), mėnesių vardinimas atgaline tvarka arba atėmimas po 7 (MMSE), kalbos sklandumas, laikrodžio piešimas
	Nėra sunkios depresijos, delyro, kitų gretutinių kognityvinę būklę sunkinančių aplinkybių
Neuropsichologiniai bruožai	Vykdomosios funkcijos sutrikimas: Viskonsino kortelių rūšiavimo testas, kalbos sklandumas (semantinis, fonologinis), Stroop'o testas (spalvinio dėmesio), pasirinkimo reakcijos laiko testas
	Darbinė atmintis: skaičių sekos įsiminimo testas, erdvinio dėmesio testas
	Atmintis: betarpiškas ir uždelstas pakartojimas, klausomasis kalbos išmokimo testas
	Regos erdvinė orientacija: laikrodžio piešimas, veidų atpažinimas, fragmentuotos raidės, Bentono linijos testas
Psichiatriniai simptomai	Regos haliucinacijos
	Psichozė
	Apatija
	Depresija
	Nerimas
Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, JK Queen Square – Jungtinės Karalystės Queen Square ligoninė, MMSE – trumpas protinės būklės tyrimas	

Atrankos testui, kai PL diagnozė pagrįsta JK smegenų banko kriterijais, PL išsivystė anksčiau, nei prasidėjo demencija, konstatuotas sunkus pažinimo sutrikimas, trukdantis kasdienei veiklai ir nėra gretutinių kognityvinę būklę sunkinančių aplinkybių, rekomenduotas MMSE - 25 balų ir mažesnis įvertis laikomas jautriu PL-D, kai yra bent sutrikęs bent dviejų užduočių atlikimas iš šių: trijų žodžių pakartojimas (MMSE), susikryžiuojančių penkiakampių piešimas (MMSE), mėnesių vardinimas atgaline tvarka arba atėmimas po 7 (MMSE), kalbos sklandumas, laikrodžio piešimas. II lygio PL-D diagnostikos priemonės – kognityvinių domenų sutrikimus atskleidžiantys testai ir psichiatrinių simptomų įvertinimas. Vykdomosios funkcijos sutrikimui nustatyti rekomenduotas Viskonsino kortelių rūšiavimo testas, kalbos sklandumo testas (semantinis, fonologinis), Stroop'o testas (spalvinio dėmesio), pasirinkimo reakcijos laiko testas (angl. *Odd-Man-out*, OMO RT). Darbinę atmintį rekomenduota tirti atliekant skaičių sekos įsiminimo bei erdvinio dėmesio testus, epizodinę atmintį - betarpiško ir uždelsto pakartojimo, klausomojo kalbos išmokimo testo būdu, regos erdvinę orientaciją - laikrodžio piešimo, veidų atpažinimo, fragmentuotų raidžių, Bentono linijos testais. Šių kriterijų validizacijos procesas tęsiasi ir toliau, diskriminacinės charakteristikos tikslinamos.

2013 m. gruodžio mėnesį V.Isella, U.Bonucelli ir A.Antonini vadovaujama italų darbo grupė patikrino sugriežtintų I lygio kriterijų diskriminacines charakteristikas, kai slenkstine MMSE verte laikyti 27 balai (PLD MMSE įvertis <= 27 balams), tačiau nors MMSE jautrumas padidėjo nuo 65% (kai MMSE <=25) iki 75%, bet sumažėjo specifiškumas nuo 95% iki 73% ir bendras tikslumas nuo 84% iki 74%. Šių autorių rezultatais remiantis, geriausios I lygio atrankos testo diskriminacinės charakteristikos būdingos PL trumpam protinės būklės testui (MMP) – jautrumas 87%, specifiškumas 67%, tikslumas 74%, kai slenkstinė MMP vertė PLD 27 balai [257].

Taigi, 2007-2013 m., vykstant PL-D kriterijų standartizacijai bei vis platesniems PL KS patofiziologiniams ir klinikiniams tyrimams, neišvengiamai subrendo PL metu išsivystančio demencijos lygio nesiekiančio kognityvinio sutrikimo standartizuotų kriterijų poreikis, todėl 2012 m. I. Litvan vadovaujamos PJSA darbo grupės pasiūlyti PL-LKS kriterijai [16] tapo svarbiu postūmiu tolesniems moksliniams tyrimams ir suteikė viltes praktinį darbą dirbantiems gydytojams, kad apibrėžta PL-LKS samprata padės tobulinti šių pacientų gydymą bei reabilitaciją, taikant specifines KS priemones. 2012 m. PJSA rekomendacijos apibendrintos 3.4-4 lentelėje. Svarbus įtraukimo kriterijus, kad lengvas kognityvinių funkcijų sutrikimas, kuris nepastebimai prasideda ir progresuoja, esant jau nustatytai PL diagnozei, apibūdinamas paciento, informaciją teikti turinčio teisę asmens arba gydytojo, jau sukelia sunkumų atlikti sudėtingas užduotis, nors bendro savarankiškumo ženkliai dar nesutrikdo.

3.4-4 Lentelė. su Parkinsono liga susijusio lengvo kognityvinio sutrikimo diagnostikos kriterijai, remiantis Pasaulio judėjimo sutrikimų asociacijos 2012 m. rekomendacijomis [16]

I. **Įtraukimo kriterijai**
- Parkinsono ligos diagnozė pagrįsta JK *Queen Square* smegenų banko kriterijais
- Nepastebimai prasidėjęs, išsivystęs esant nustatytai PL diagnozei, palaipsniui progresuojantis kognityvinių funkcijų sutrikimas, remiantis paciento ar informaciją teikti turinčio teisę asmens nusiskundimais arba gydytojo išvada
- Kognityvinis sutrikimas, nustatytas formalaus neuropsichologinio ištyrimo metu arba globalinį pažinimo funkcijų sutrikimą atspindinčios skalės pagalba (patikslinta III dalyje)
- Kognityvinis sutrikimas ženkliai nesutrikdo funkcinės nepriklausomybės, tačiau galimi subtilūs sudėtingų užduočių atlikimo sunkumai

II. **Neįtraukimo kriterijai**
- PL demencijos diagnozė, pagrįsta PJSA darbo grupės suformuluotais kriterijais
- Kitos pirminės kognityvinio sutrikimo priežastys (delyras, insultas, sunki depresija, medžiagų apykaitos sutrikimas, pašalinis vaistų poveikis, galvos smegenų trauma ir pan.)
- Su PL susijusios būklės, klinicisto nuomone, galinčios turėti svarios įtakos kognityvinio ištyrimo rezultatams (motorikos sutrikimas, sunkus nerimas, depresija, padidėjęs mieguistumas dieną, psichozė)

III. **Specifinės PL-LKS I ir II lygių rekomendacijos**

A. I lygis (sutrumpintas įvertinimas)
   - Kognityvinis sutrikimas nustatytas PL validizuotos globalinio pažinimo vertinimo skalės pagalba *arba*
   - Kognityvinis sutrikimas pagrįstas bent dviejų testų rezultatais, kai atliekamas nepilnas neuropsichologinis ištyrimas (baterijoje yra mažiau nei du testai, apibūdinantys kiekvieną iš 5 kognityvinių domenų, arba įvertinti ne visi 5 kognityviniai domenai)

B. II lygis (išsamus įvertinimas)
   - Atliktas neuropsichologinis ištyrimas, kurio metu įvertinti visi 5 kognityviniai domenai (dėmesys ir darbinė atmintis, vykdomoji funkcija, kalba, atmintis, vizualinė erdvinė funkcija), kiekvieną domeną apibūdinant dviems testams
   - Kognityvinis sutrikimas pagrįstas dviejų tą patį domeną arba skirtingus domenus atspindinčių testų rezultatais
   - Sutrikimas atliekant neuropsichologinius testus nustatomas, kai:
     - Rezultatai skiriasi nuo nustatytų normų apytiksliai 1-2 SN *arba*
     - Pakartotinio ištyrimo metu stebima neigiama rezultatų dinamika *arba*
     - Testų rezultatai blogesni nei stebėti prieš susergant PL

IV. **PL-LKS klasifikacija į potipius (pasirenkamoji, privalomas kiekvieno iš 5 domenų įvertinimas dviem testais; rekomenduojama klinikiniams tyrimams)**
   - Vieno domeno PL-LKS (nurodant domeną)—pakitę vieną domeną atspindinčių dviejų testų rezultatai, o kiti domenai intaktiški
   - Kelių domenų PL-LKS (nurodant domenus)— dviejų ir daugiau domenų pažeidimą atspindi pakitę bent vieno kiekvienam domenui specifinio testo rezultatai

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PL-LKS – su PL susijęs lengvas kognityvinis sutrikimas, JK Queen Square – Jungtinės Karalystės Queen Square ligoninė, SN – standartinis nuokrypis, PJSA – Pasaulio judėjimo sutrikimų asociacija

Pasiūlyti dviejų diagnostinių lygių lengvo kognityvinio sutrikimo, sergant PL, kriterijai: I lygio (sutrumpintas vertinimas dėl galimo LKS) – kuomet diagnozuojamas reikšmingas pažinimo sutrikimas PL validizuotos visuminės kognityvinės skalės pagalba (*MoCa*, *PD-CRS*, *SCOPA-COG*, *MDRS*) arba nenormalūs bent dviejų neuropsichologinių testų rezultatai, vertinant ne visus domenus ar taikant mažiau nei po du testus kiekvienam domenui; II lygio (išsamus vertinimas, dėl LKS potipio) – išsamus neuropsichologinis ištyrimas, atliekant bent po du testus, kurie atspindi kiekvieno iš penkių kognityvinių domenų būklę, t.y. dėmesį ir darbinę atmintį, vykdomąją funkciją, kalbą, atmintį, vizualinę erdvinę orientaciją [16]. Rekomendacijose nurodytos neuropsichologinių testų orientacinės slenkstinės ribos: sutrikimas nustatomas, kai rezultatai neigiamai skiriasi nuo nustatytų normų apytiksliai 1-2 SN arba pakartotinio ištyrimo metu blogėja. 2013 m. gruodžio mėn. pasirodžiusiame straipsnyje J.Goldman ir C.Goetz vadovaujam JAV neurologų grupė rekomenduoja PL-LKS diagnozuoti, kai testų rezultatai nukrypsta nuo normos per 2 SN [258].

Tačiau kol kas vieningo sutarimo dėl kitų slenkstinių verčių, nei nurodytos PJSA rekomendacijose, nėra. Rekomenduojama, jei įmanoma, palyginti ištyrimo rezultatus su premorbidiniais: neigiama dinamika yra individualaus sutrikimo rodiklis. Premorbidinį

intelektą vertinantys testai įvairūs; šiose rekomendacijose minimi du - nacionalinis suaugusiųjų skaitymo (angl. *National Adult Reading test*, NART) arba Vekslerio suaugusiųjų skaitymo (angl. *Wexler Test of Adult Reading*, WTAR) testas. Išsamiam kognityvinių funkcijų vertinimui rekomenduoti testai pateikti 3.4-5 lentelėje.

3.4-5 Lentelė. Neuropsichologiniai testai, PJSA rekomenduojami su Parkinsono liga susijusiam lengvam kognityviniam sutrikimui nustatyti [16]

Kognityvinis domenas	**Neuropsichologiniai testai**	**Tyrimo trukmė, minutėmis**
Dėmesys ir darbinė atmintis	Vekslerio dėmesio skalės (IV arba ankstesnio varianto) raidžių ir skaičių sekos testas	5
	Vekslerio dėmesio skalės (IV arba ankstesnio varianto) kodavio ar kito pakeitimo užduotis (raštu arba žodžiu)	5
	Raidžių ir skaičių sujungimo testas (angl.*Trail Making Test*)	5-10
	Atvirkščios skaičių sekos atkartojimas arba numeravimas	5
	Stroop'o spalvų ir žodžių testas	5-10
Vykdomoji funkcija	Viskonsino kortelių rūšiavimo testas arba jo Nelsono variantas	15
	Londono bokšto testas (Drekselio versija) arba Kembridžo kojinių testas (CANTAB OTS, SOC)	10-15
	Žodžių sklandumo testai: raidžių, pavyzdžiui, kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (angl. *Controlled Oral Word Association Test*, COWAT), kategorijų (gyvūnų, prekybos centro situacijų, pan.), alternuojančių sąvokų (standartizuotas variantas). PL-LKS kriterijai atsižvelgia tik į vieno sklandumo testo rezultatus. 10 taškų laikrodžio piešimo testas.	5
Kalba	Vekslerio dėmesio skalės (IV arba ankstesnio varianto) panašumų užduotis	10-15
	Priešpriešų vardinimo testas, pavyzdžiui, Bostono įvardinimo testo trumpas PL validizuotas variantas (angl *Boston's naming test*), laipsniško įvardinimo testas (angl. *Graded Naming Test*)	5-15
Atmintis	Žodžių sąrašo išmokimo testas su uždelsto atsiminimo ir atpažinimo sąlygomis, kaip Rėjaus žodžių klausymo ir išmokimo testas (angl. *Rey's Auditory Verbal Learning Test),* Kalifornijos (angl. *California Verbal Learning Test*) bei Hopkinso (angl. *Hopkins Verbal Learning Test*) žodžių išmokimo testai, selektyvaus priminimo testas	10-20
	Prozos atpasakojimo testas su uždelsto atsiminimo sąlyga, kaip Vekslerio atminties skalės - IV loginės aminties subtestas (arba ankstesnis variantas) arba Rivermedo elgesio atminties testo paragrafo atpasakojimo subtestas (angl. *Rivermead Behavioural Memory Test paragraph recall subtest*)	10-15
	Trumpas vizualinės erdvinės atminties testas, pataisytas variantas (angl. *Brief Visuospatial Memory Test–Revised*, BVMT-R)	10-15
Vizualinė erdvinė funkcija	Bentono linijos testas	5-10
	Hooper regos organizavimo testas (angl. *Hooper Visual Organization Test)*	10
	Laikrodžio kopijavimo testas	5
Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PJSA – Pasaulio judėjimo sutrikimų asociacija, CANTAB – Kembridžo kompiuterizuotų neuropsichologinių testų sistema		

Sprendžiant PL-LKS kriterijų klausimą, dviejų vienodos diagnostinės vertės testų (pavyzdžiui, žodžių ir kategorijų vardinimo) negalima laikyti skirtingais tą patį domeną atspindinčiais testais, taip pat ir to paties testo skirtingų rodiklių (pavyzdžiui, reakcijos laiko ir įsiminimo) negalima laikyti skirtingus domenus atspindinčiais testais. LKS potipis apibūdinamas

įvardinant nustatytus konkrečius kognityvinius sutrikimus – vieno domeno (dėmesio ir darbinės atminties, vykdomosios funkcijos, kalbos, atminties, vizualinės erdvinės funkcijos) arba kelių domenų (pavyzdžiui, dėmesio, darbinės atminties ir vykdomosios funkcijos ir pan.) PL- LKS.

Naujieji PL-LKS kriterijai tapo šiuolaikiška alternatyva DSM IV, kur apskritai nebuvo išskirtas lengvas kognityvinis sutrikimas, taigi 2013 m. gegužės mėnesį Amerikos psichiatrų asociacijos pateiktoje DSM V klasifikacijoje išskiriamas lengvas neurokognityvinis sutrikimas (angl. *mild neurocognitive disorder*), kuris atitinka lengvo kognityvinio sutrikimo sampratą, ir sunkus neurokognityvinis sutrikimas (angl. *major neurocognitive disorder*), kuris pakeitė DSM IV naudotą demencijos ir amnestinio sutrikimo terminą. Dar vienas su mūsų darbo tema susijęs DSM V pakeitimas: išskirtos neurodegeneracinių ligų tikėtinos ir galimos diagnozės kategorijos.

Taigi, apibendrinant, naujieji PL-LKS ir PL-D kriterijai yra vertingas mokslinių tyrimų ir praktinio neurologo, ypač Parkinsono ligos ir judėjimo sutrikimų bei atminties sutrikimų specialisto, darbo instrumentas. Ši metodika yra rekomendacinio pobūdžio, pasiūlyta remiantis literatūros šaltinių apžvalga ir ekspertų sutarimu, tačiau, kaip patys autoriai pabrėžia, reikalinga kriterijų validizacija, tolesnė peržiūra, papildomi moksliniai tyrimai.

4. DARBO METODAI

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

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) konsultacijų poliklinikoje ir neurologijos skyriuje. Gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-02-459-134. Atrinkti VUL SK pacientai, sergantys ankstyva kliniškai tikėtina PL, kurie atitiko įtraukimo kriterijus ir nebuvo neįtraukimo kriterijų. Tyrime dalyvavo 115 pacientų, kuriems diagnozuota ankstyva PL, ir 42 pagal amžių, lytį bei išsilavinimo trukmę atrinktų kontrolinių tiriamųjų, 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 ≤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, 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.

4.2.Tyrimo metodai

4.2.1. Bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas

Visi tyrime dalyvaujantys asmenys apklausti naudojant specialią tyrimo anketą dėl demografinių (amžius, lytis, išsilavinimas) ir anamnezės duomenų (PL trukmė, kitos persirgtos ligos, rizikos faktoriai, žalingi įpročiai, vartojami vaistai, šeiminė Parkinsono ligos ir demencijos anamnezė tarp pirmos eilės giminaičių, tikėtina PMES), subjektyvių skundų atmintimi (įsiminimu, dėmesiu) bei nuovargiu. Visiems tiriamiesiems atliktas bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas, hematologinis ir biocheminis kraujo tyrimas, kad būtų galima atmesti kognityvinius sutrikimus, nuovargį ar/ir mieguistumą sukeliančias gretutines ligas. 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 klinikine praktika. Tyrėjas neturėjo įtakos paciento gydymo taktikai tyrimo metu. Vaisingo amžiaus moterims prieš RKT atliktas nėštumo testas. Vidutinė vieno asmens ištyrimo trukmė apie 120 min.

4.2.2. Klinikinių Parkinsono ligos simptomų vertinimas standartizuotomis skalėmis

Visiems tiriamiesiems specialių klausimynų pagalba įvertinta:

- gyvenimo kokybė – Parkinsono ligos gyvenimo kokybės klausimynu (angl. *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire - 39*, PDQ-39) [259];
- miego kokybė – PL miego skale (angl. *Parkinson's disease sleep scale*, PDSS) [260];
- mieguistumas dieną – Epvorto mieguistumo skale (angl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) [261];
- depresija ir nerimas – ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and depression scale,* HADS) [262];
- nuovargis – Parkinsono ligos nuovargio skale (angl. *Parkinson's Disease Fatigue Scale,* PFS) [263];
- savarankiškumas – Švabo ir Inglando kasdieninio gyvenimo veiklos skale (angl. *Schwab and England Activities of Daily Living Scale, S-E ADL*) [264].

PL stadiją nustatėme pagal modifikuotą Hoehn ir Yahr stadijų skalę (angl. *Modified Hoehn and Yahr scale*) [266], o PL sunkumą įvertinome unifikuotos PL vertinimo skalės (UPLVS) pagalba [267]. Šių abiejų skalių lietuviškas vertimas ir išsamus aprašymas paskelbtas žurnale „Neurologijos seminarai“ [268]. Visus tiriamuosius apklausėme dėl obstipacijų, nikturijos, uoslės ir skonio sutrikimų, vartojamų vaistų Parkinsono ligai, miego sutrikimams bei gretutinėms ligoms gydyti. Dopaminerginio gydymo įtakai vertinti suskaičiuotas levodopos dozės ekvivalentas (LDE) [269]:

LDE (mg) = standartinio atsipalaidavimo levodopos dozė x 1 + pailginto atsipalaidavimo levodopos dozė x 0,75 + pramipeksolio dozė x 67 + ropinirolio dozė x 16,67 + pergolido dozė x 100 + kabergolino dozė x 50 + levodopos/entacaponum dozė x 1,25 + rasagilino dozė x 100 + amantadino dozė x 1

Vidutinė vieno asmens klinikinio ištyrimo trukmė buvo apie 120 min.

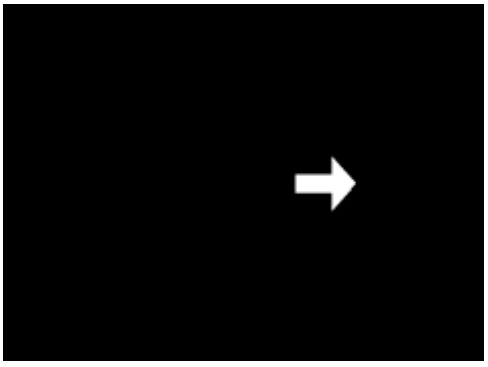
4.2.3. Pažinimo funkcijų ištyrimas kompiuterizuota sistema CANTAB

Pažinimo funkcijos įvertintos kompiuterizuotų neuropsichologinių testų rinkiniu CANTAB eclipse 3.0.0 *(*angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery).* 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 nešiojamasis kompiuteris su liesti jautriu ekranu ir dviejų mygtukų pulteliu. Tiriamasis buvo sodinamas priešais kompiuterio ekraną, kad užduočių metu galėtų patogiai liesti ekraną arba spausti pultelio mygtukus. Greta esantis tyrėjas paaiškindavo, kaip atlikti testą.

Pažinimo funkcijų tyrimo baterija buvo sudaryta, atrinkus 9 CANTAB programos testus iš 22. Pasirinkti testai, atspindintys dėmesį, darbinę atmintį, išmokimą, semantinę atmintį, vykdomąją funkciją ir vizualinę erdvinę orientaciją. Užduotys palaipsniui sunkėjo: kiekvienas testas buvo sudarytas iš kelių nuoseklių pakopų. Testai visų tyrimų metu kartojosi ta pačia seka.

4.2.3.1. Pasirinkimo reakcijos laiko testas (angl. *Choice Reaction Time, CRT*)

Dėmesys įvertintas naudojant kompiuterinę CANTAB programą pasirinkimo reakcijos laiko testu, CRT. Tiriamasis šio testo metu naudoja dviejų mygtukų pultelį. Tai dviejų pasirinkimų testas: ekrane pasirodo į dešinę arba į kairę nukreiptas rodyklės pavidalo stimulas, o tiriamasis turi kiek galėdamas greičiau paspausti atitinkamai dešinįjį arba kairįjį mygtuką (4.2.3.-1 pav.). Testą sudaro mokymosi stadija (24 bandymai) ir dvi vertinimo stadijos (po 50 bandymų). Pasirinkimo reakcijos laiko testas trunka 7 minutes. Vertinama vidutinė atsako į stimulą trukmė (ms) – laikas nuo stimulo pasirodymo iki mygtuko paspaudimo (angl. *Choice Reaction Test Mean correct latency, CRTMecolat)*, bendras teisingų bandymų (tiriamojo veiksmų, kurių rezultatas buvo teisingas) skaičius (angl. *Choice Reaction Test total correct trials, CRTtocotr*) bei bendras klaidų skaičius (angl. *Choice Reaction Test total incorrect trials, CRTtointr)*.



4.2.3-1 pav. Pasirinkimo reakcijos laiko testo pavyzdys

4.2.3.2. Greito regimosios informacijos apdorojimo testas (*Rapid visual processing*, RVP)

Šio testo rezultatai atspindi vizualinį dėmesį, stimulų blokavimo gebėjimą, darbinę atmintį. Ekrano viduryje vienas po kito rodomi skaitmenys po 100/min greičiu. Tiriamasis turi įsidėmėti prieš testą nurodytą/nurodytas ir ekrane nuolat primenamą/primenamas trijų skaitmenų seką/sekas, kurią/kurias atpažinęs, nuspaudžia pultelio mygtuką. Testo pradžioje būna mokymosi pakopa, o tyrimo pakopos yra dvi: A blokas, kai reikia atpažinti vienos rūšies 3 skaitmenų seką, B blokas, kai reikia atpažinti skirtingas 3 rūšių sekas. Testo metu parodomos 27 sekos. RVP testas trunka apie 7 min. Programa pateikia rezultatus pagal 30 kintamųjų, tačiau paprastai vertinami 9 svarbiausi rodikliai - greito regimosios informacijos perdirbimo testo teisingai atpažintų sekų skaičius (angl. *Rapid visual processing total hits*, RVPTohit) ir teisingo atsakymo tikimybė (angl. *Rapid visual processing probability of hit,* RVPPrhit), RVP A bloko rezultatas (angl. *Rapid visual processing A' raw score*, RVPA), RVP B bloko rezultatas *(*angl. *Rapid visual processing B' raw score*, RVPB), RVP vidutinis latencijos laikas, ms (angl. *Rapid visual processing mean latency*, RVPMelat), teisingai atmestos sekos (angl. *Rapid visual processing total correct rejections,* RVPTocor), klaidingų avarinių signalų skaičius (angl. *Rapid visual processing total false alarms,* RVPTofal) ir tikimybė (angl. *Rapid visual processing probability of false alarm*, RVPPrfal), praleistų sekų skaičius (angl. *Rapid visual processing total misses*, RVPTomis).

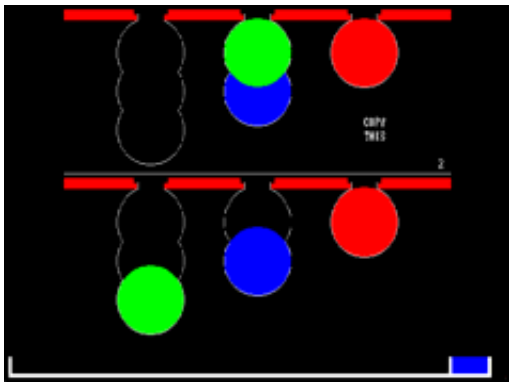


4.2.3-2 pav. Greito regimosios informacijos apdorojimo testo pavyzdys

4.2.3.3. Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas (angl. *One touch stockings of Cambridge*, OTS)

Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas atspindi frontalines funkcijas – sprendimų priėmimą ir planavimą, – bei darbinę atmintį. Šis naujas testas yra sudėtingesnis ankstesnio Kembridžo kojinių testo (angl. *Stockings of Cambridge,* SOC) variantas. SOC testo metu tiriamasis apatinėje ekrano dalyje turi nuosekliai sudėlioti į skirtingo ilgio kojines raudoną, žalią ir mėlyną kamuoliukus pagal viršutinėje ekrano dalyje pateiktą pavyzdį, atlikdamas

minimalų ėjimų skaičių (paprastai, nuo 1 iki 6). OTS testo metu SOC užduotys tėra mokymosi proceso dalis, o tyrimo metu rutuliukai nedėliojami, - tiriamasis turi veiksmų seką atlikti mintinai ir ekraną priliesdamas nurodyti, koks mažiausias ėjimų skaičius reikalingas konkrečiai užduočiai išspręsti. Tiriamajam pateikiama 20 užduočių, laikas nėra ribojamas. Vertinami 4 rodikliai: vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo atsakymo (angl. *One touch stockings of Cambridge, Mean choices to correct*, OTSMech), vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms (angl. *One touch stockings of Cambridge, Mean latency to correct*, OTSMelatco), vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms (angl. *One touch stockings of Cambridge, mean latency to first choice,* OTSMelatch), vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius (angl. *One touch stockings of Cambridge, problems solved on first choice*, OTSProfir).

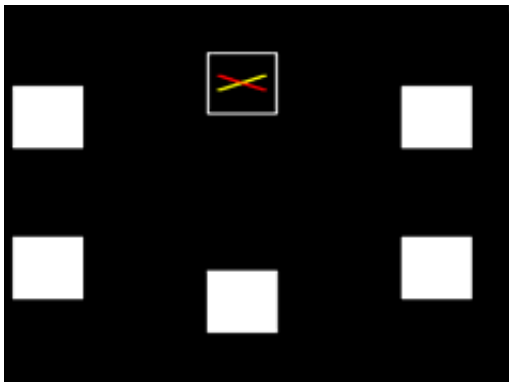


4.2.3-3 pav. Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo pavyzdys

4.2.3.4. Porinių asociacijų išmokimo testas (angl. *Paired associates learning*, PAL)

Porinių asociacijų išmokimo testas skirtas vertinti naujų dalykų išmokimą ir trumpalaikę regimąją atmintį. Testo metu ekrane rodomos ratu išdėstytos šešios (paskutinėje stadijoje aštuonios) baltos dėžutės, kurios atsitiktine tvarka kas 3 s viena po kitos atsidaro ir vėl užsidaro. Pirmos stadijos metu vienoje dėžutėje vaizduojama abstrakti spalvota figūra; kiekvienos sekančios pakopos metu nuosekliai daugėja dėžučių, kuriose vaizduojamos skirtingos geometrinės spalvotos figūros. Tyrėjas nurodo tiriamajam įsiminti kiekvienos figūros lokalizaciją. Kai programa atidaro visas ekrane rodomas dėžutes, spalvotos figūros viena po kitos pasirodo ekrano viduryje, o tiriamasis turi paliesti dėžutę, kurioje konkreti figūra slypėjo, ir, teisingai nurodęs figūrų lokalizaciją, pereina į kitą testo pakopą. Jei tiriamasis suklysta, programa dėžutes vėl atidaro atsitiktine tvarka, kad primintų figūrų lokalizaciją. Visas testas trunka 10 min. Kiekvienos stadijos metu tiriamasis gali bandyti teisingai atlikti užduotį 10 kartų, tačiau jei suklysta visus 10 kartų, testas baigiamas. Vertinamas 21 rodiklis, tačiau svarbiausi yra 7: užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu,

skaičius *(Paired associates learning First trial memory*, PALfitrme), vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės (*Paired associates learning Mean errors to success*, PALMeer), vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės (*Paired associates learning Mean trials to success*, PALMetr), įvykdytų stadijų skaičius (*Paired associates learning Stages completed*, PALStage), pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius (*Paired associates learning Stages completed on first trial,* PALStfir), visų klaidų skaičius (*Paired associates learning Total errors adjusted*, PALToerad), visų atliktų bandymų skaičius (*Paired associates learning Total trials adjusted*, PALTotrad).



4.2.3-4 pav. Porinių asociacijų išmokimo testo pavyzdys

4.2.3.5. Laipsniško įvardinimo testas (angl. *Graded Naming Test*, GNT)

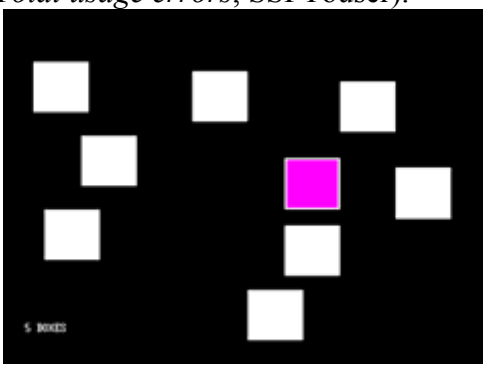
Šio testo, kurį 1980 m. sukūrė prof. Elizabeth Warrington ir dr. Pat McKenna, metu vertinama semantinė atmintis, regos stimulų atpažinimas ir įvardinimas, žodžių paieška. Yra ir popierinis testo atitikmuo. Ekrane vienas po kito rodomi 30 objektų, pažįstamų įvairių kultūrų bei tautybių asmenims, kurie išdėstyti didėjančio sudėtingumo tvarka. Įvardinimo laikas nėra ribotas, vidutiniškai apie 10 min. Sugrįžti prie neįvardinto objekto negalima. Vertinami teisingų atsakymų absoliutus skaičius (angl. *Graded Naming Test Total correct*, GNTToco), teisingai įvardintų objektų dalis, % (angl. *Graded Naming Test Percent correct*, GNTPerco; gali nesutapti su teisingų atsakymų skaičiumi, jei asmuo blogai bendradarbiavo), bendras klaidų skaičius (angl. *Graded Naming Test Total errors*, GNTToer).



4.2.3-5 pav. Laipsniško įvardinimo testo pavyzdys

4.2.3.6. Erdvinės dėmesio apimties testas (angl. *Spatial Span*, SSP)

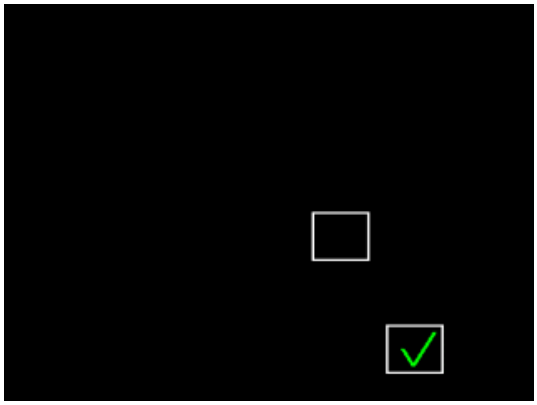
Šis testas leidžia išmatuoti darbinės atminties talpą, įvertinti dėmesio apimtį ir nustatyti, keliais objektais asmuo vienu metu gali operuoti mintyse. Tai kompiuterizuotas vizualinis erdvinis skaičių sekos testo (angl. *Digit Span*) atitikmuo. Ekrane pasirodo kelios baltos dėžutės (nuo 2 testo pradžioje iki 9 pabaigoje), kurios tam tikra tvarka po vieną laikinai pakeičia spalvą. Kai visos demonstruojamos dėžutės vėl tampa baltos, tiriamasis turi paliesti jas ta pačia tvarka, kuria šios keitė spalvą. Vėlesnių pakopų metu naudojamos kitokios spalvos, o seka nuosekliai ilgėja. Testas trunka apie 5 min. Vertinamas erdvinės dėmesio apimties testo teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičius (angl. *Spatial Span, Span length*, SSPSpan), visos klaidos (angl. *Spatial Span Total errors*, SSPToerr), visos techninės klaidos (angl. *Spatial Span Total usage errors*, SSPTouser).



4.2.3-6 pav. Erdvinės dėmesio apimties testo pavyzdys

4.2.3.7. Erdvinės regimosios atminties testas (angl. *Spatial recognition memory*, SRM)

Šis dviejų pasirinkimų pobūdžio testas vertina erdvinę regimąją atmintį. Po mokymosi stadijos seka 4 tyrimo stadijos, kurių metu kaitaliojasi įsiminimo ir atpažinimo fazės. Įsiminimo fazės metu įvairiose juodo ekrano vietose vienas po kito pasirodo 5 tuščiaviduriai balti kvadratai. Atpažinimo fazės metu viena po kitos demonstruojamos 5 kvadratų poros, o tiriamasis turi nurodyti, kurį kvadratą iš poros matė pirmos fazės metu. Testas trunka apie 5 min. Svarbiausi rodikliai - erdvinės regimosios atminties testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms (angl. *Spatial recognition memory Mean correct latency*, SRMmecol), teisingų atsakymų absoliutus skaičius (angl. *Spatial recognition memory Number correct*, SRMconum), teisingų atsakymų dalis % (angl. *Spatial recognition memory Percent correct*, SRMperco)

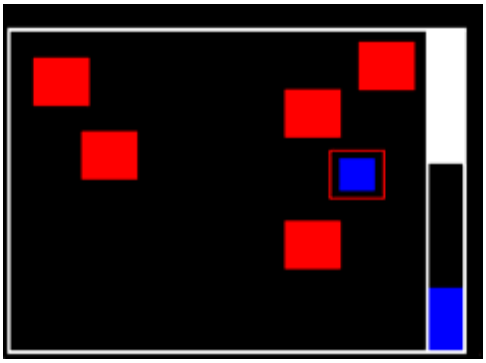


4.2.3-7 pav. Erdvinės regimosios atminties testo pavyzdys

4.2.3.8. Erdvinės darbinės atminties testas (angl. *Spatial Working Memory*, SWM)

Šis testas vertina gebėjimą išlaikyti erdvinę informaciją ir pasinaudoti ja darbinės atminties užduočių metu. Testo metu ekrane vaizduojamos spalvotos dėžutės, kurių skaičius sekančių pakopų metu nuosekliai didėja nuo trijų iki devynių, o spalva ir erdvinis išdėstymas keičiasi. Tiriamasis kiekvienoje dėžutėje turi rasti po vieną mėlyną kvadratą ir perkelti jį į lentyną ekrano pakraštyje. Kartą ištuštintoje dėžutėje tos pačios stadijos metu kvadratų nebebus, todėl reikia šias dėžutes įsiminti ir toliau ieškoti kitose. SWM testo metu padarytos klaidos gali būti tarpinės (kai grįžtama į dėžutę, kurioje mėlynas kvadratas jau buvo rastas), vidinės (kai iš karto vėl mėginama atidaryti dėžutę, kuri ką tik rasta tuščia), dvigubos (kurias galima traktuoti ir kaip tarpines, ir kaip vidines), bendros (vidinės, tarpinės ar dvigubos ir techninės). Skirtingo sunkumo testo stadijas atspindi net 25 rodikliai: tarpinių klaidų bendras skaičius (angl. *Spatial Working Memory Between errors*, SWMbeer), tarpinių klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (4 dėžučių stadijos, SWMbeer4; 6 dėžučių stadijos, SWMbeer6; 8 dėžučių stadijos, SWMbeer8); dvigubų klaidų bendras skaičius (angl. *Spatial Working Memory Double errors*, SWMdoer), dvigubų klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (4 dėžučių stadijos, SWMdoer4; 6 dėžučių stadijos, SWMdoer6; 8 dėžučių stadijos, SWMdoer8); vidutinis laikas iki pirmo atsako, ms, skirtingose testo stadijose - 4 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean time to first response - 4 boxes*, SWMmtfi4), 6 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean time to first response - 6 boxes*, SWMmtfi6), 8 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean time to first response - 8 boxes*, SWMmtfi8); vidutinis laikas iki paskutinio atsako, ms, skirtingose stadijose - 4 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean time to last response - 4 boxes*, SWMmrla4), 6 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean time to last response - 6 boxes*, SWMmrla6), 8 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean time to last response - 8 boxes,* SWMmrla8); vidutinis dėžučių paieškos laikas, ms, skirtingose stadijose - 4 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean token-search*

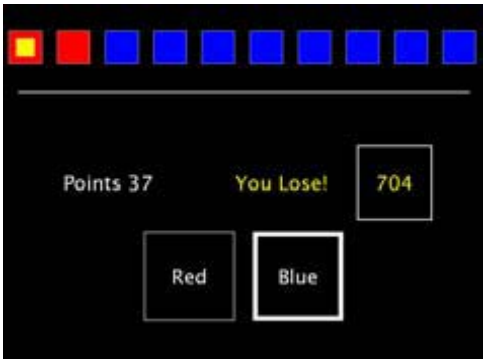
preparation time - 4 boxes, SWMmtok4), 6 dėžučių *(*angl. *Spatial Working Memory Mean token-search preparation time - 6 boxes*, SWMmtok6), 8 dėžučių (angl. *Spatial Working Memory Mean token-search preparation time - 8 boxes*, SWMmtok8); erdvinės darbinės atminties testo strategija (angl. *Spatial Working Memory Strategy*, SWMstrat); viso testo bendras klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Total errors*, SWMtoer) ir bendras klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (4 dėžučių stadijos, SWMtoer4; 6 dėžučių stadijos, SWMtoer6; 8 dėžučių stadijos, SWMtoer8); vidinių klaidų bendras skaičius (angl. *Spatial Working Memory within errors*, SWMwer) ir vidinių klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (4 dėžučių stadijos, SWMwer4; 6 dėžučių stadijos, SWMwer6; 8 dėžučių stadijos, SWMwer8).



4.2.3-8 pav. Erdvinės darbinės atminties testo pavyzdys

4.2.3.9. Kembridžo lošimo testas (angl. *Cambridge gambling test*, CGT)

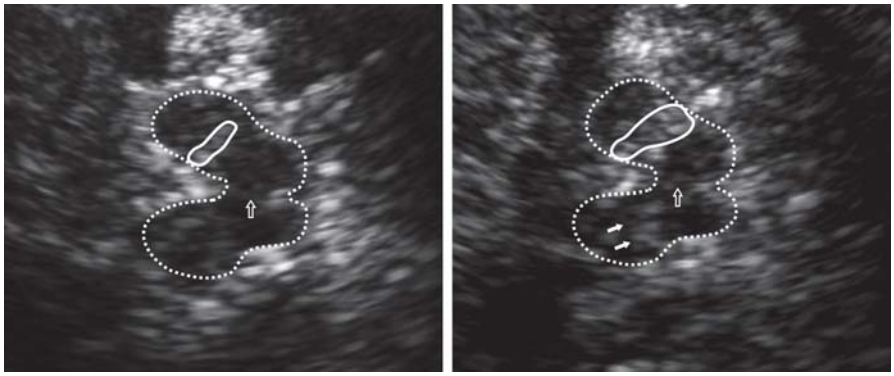
Šis testas atspindi planavimo ir sprendimų priėmimo gebėjimus, rizikos įvertinimą ir polinkį rizikuoti, impulsyvumą ir savikontrolę. Kiekvienos stadijos metu ekrane rodoma 10 dėžučių, kurių dalis yra raudonos, o likusios – mėlynos. Vienoje dėžutėje paslėptas geltonas kvadratėlis. Tiriamasis turi atspėti, kokios spalvos dėžutėje yra geltonas kvadratėlis, priliesdamas atitinkamos spalvos atitikmenį ekrano apačioje, o tikimybę atspėti vertina statydamas tam tikrą taškų sumą. Stadijos pradžioje tiriamasis turi 100 taškų; teisingai atspėjus spalvą suma didėja, pralošus mažėja. Testo pradžioje tyrėjas paaiškina, kad tiriamojo tikslas – surinkti kuo daugiau taškų. CGT testas trunka apie 30 min. CGT testo rodikliai: delsimo latencijos koeficientas (angl. *Cambridge gambling test delay aversion*, CGTdelav), svarstymo laikas, ms (angl. *Cambridge gambling test deliberation time*, CGTdelti), statoma turimos sumos dalis (angl. *Cambridge gambling test overall proportion bet*, CGTovprb), sprendimų kokybės koeficientas (angl. *Cambridge gambling test quality of decision making*, CGTqdema), rizikos įvertinimo koeficientas (angl. *Cambridge gambling test risk adjustment,* CGTriadj), rizikos koeficientas (angl. *Cambridge gambling test risk taking*, CGTritak).



4.2.3-9 pav. Kembridžo lošimo testo pavyzdys

4.2.4. Galvos smegenų kamieno transkranijinė sonografija

Galvos smegenų kamieno TKS tyrimas atliktas ultragarsinės diagnostikos aparatu su transkranijiniams tyrimams tinkamu elektroniniu linijiniu 2-2,75 MHz davikliu (Logiq 6S; General Electrics, JAV) 75 (65,2%) sergantiesiems PL ir 40 (95,2%) kontrolinių asmenų. Buvo tiriama per temporalinį akustinį langą, naudojamas B režimas, skvarbumo gylis 14-16 cm, fokuso gylis 7-8 cm, aksialinė rezoliucija 0,3-0,7 mm, lateralinė rezoliucija 1,0-3,0 mm, dinaminis diapazonas 45-55 dB. JM vertinama išgavus būdingą „peteliškės“ formos optimalios kokybės viduriniųjų smegenų pjūvį (pavaizduota 4.2.4-1 paveiksle). Matavimai atliekami ne mažiau kaip du kartus kiekvienoje pusėje, pačio tyrimo metu, to paties patyrusio transkranijinės ultragarsinės diagnostikos specialisto. Vidutinė vieno tyrimo trukmė – apie 30 min. Tyrimo rezultatai dokumentuojami anketoje, o vaizdai išsaugomi ultragarsinio aparato vidiniame diske, vėliau perkeliami į išorinę laikmeną. Tiriamiesiems TKS būdu įvertintas galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos echogeniškumas, apskaičiuotas juodosios medžiagos padidinto echogeniškumo plotas. 11,3% visų tirtų asmenų tyrimo metu galvos smegenų kamieno struktūrų įvertinti nepavyko dėl blogo kaukolės kaulų pralaidumo ultragarsui.



4.2.4-1 pav. TKS būdu ultragarsu išgautas drugelio pavidalo vidurinių smegenų vaizdas. Stebimas kontūrine linija apibrėžtas vidurinių smegenų drugelio pavidalo plotas, o viduje –ištisine linija apibrėžtas juodosios medžiagos padidėjusio intensyvumo ultragarsinio signalo plotas kairėje – kontrolinio asmens, mažesnis; dešinėje – sergančiojo PL, didesnis. Rodyklė žymi vidurinių smegenų *nucleus raphe* (iš Gaenslen A, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol 2008;7:417–24).

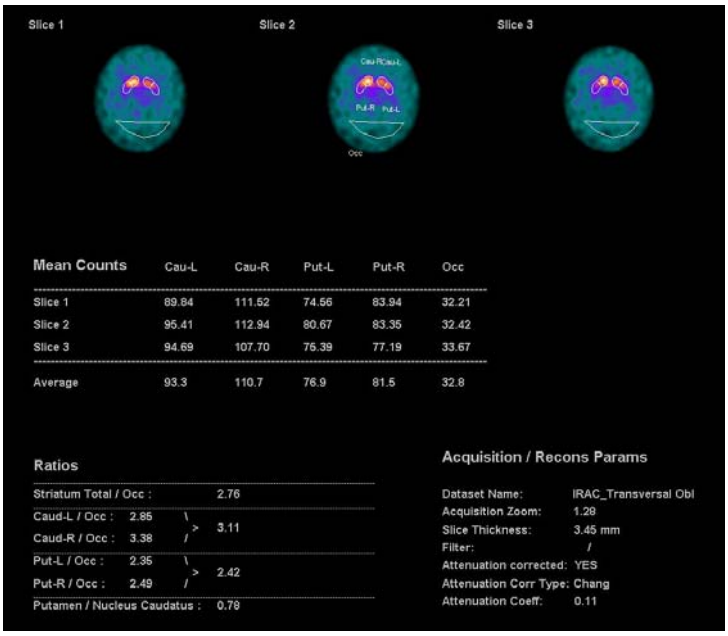
4.2.5. Galvos smegenų radionuklidinė kompiuterinė tomografija su I^{123}-FP-CIT preparatu

PL sergančiųjų asmenų pogrupiui (N=36; 31,3%) buvo atlikta radionuklidinė kompiuterinė tomografija (RKT) su radiofarmaciniu preparatu I^{123}-FP-CIT (DatSCAN). PL pacientams RKT tyrimas buvo atliktas įprastu kompiuterinės tomografijos aparatu gama kameroje, prieš tai suleidus į paviršinę veną I^{123}-FP-CIT per 15-20 sekundžių. Po 3-6 valandų gama kamera išmatavo radiofarmacinio preparato koncentraciją paciento galvos smegenyse. Skydliaukės apsaugai nuo radioaktyvaus jodo pacientai 1-4 valandas prieš procedūrą ir 12-24 valandas po procedūros turėjo išgerti jodo tablečių, pavyzdžiui, 120 mg kalio jodido. Pacientas tyrimo įstaigoje užtruko apie 6 val. Pacientų, kurie vartojo vaistų PL gydyti, terapinis režimas dėl RKT nepasikeitė. Preparatų, kurie dėl galimos konkurencinės sąveikos su DatSCAN galėtų pakeiti radionuklido telkimąsi, šio tyrimo dalyviai nevartojo (amfetamino, benzatropino, bupropiono, kokaino, mazindolio, metilfenidato, fentermino, sertralino). Nepageidaujamų reakcijų, suleidus I^{123}-FP-CIT, tiriamieji nenurodė. RKT duomenų apdorojimo programos QuantiSPECT (dviejų dimensijų, 2D) su BRASS (trijų dimensijų vaizdai, 3D) atlikta kokybinė ir kiekybinė vaizdų analizė patvirtino PL diagnozę ir nustatė presinapsinio dopamino transporterio koncentraciją dryžuotame kūne [49]. Tyrimo rezultatai pateikti *Putamen/N.caudatus* santykio pavidalu ir kokybiškai aprašyti, įvertinant PL būdingą radionuklido telkimosi asimetriją kiaute ir uodeguotame branduolyje. *Putamen/N.caudatus* santykis nustatomas prieš tai apskaičiavus vidutinį I-123 joflupano telkimąsi abipus uodeguotame branduolyje (lot. *N.caudatus*), kiaute *(*lot. *Putamen*), okcipitalinėje srityje (angl. *occipital*). Vertinami santykiniai išvestiniai santykiniai dydžiai, lyginant telkimosi intensyvumą pamato branduoliuose ir pakaušinėje skltyje: *striatum/occipital, n.caudatus/occipital, putamen/occipital.* Normalus VUL SK Branduolinės medicinos centre atliktos RKT su I^{123}-FP-CIT vaizdas pateiktas 4.2.5-1 paveiksle: preparatas simetriškai telkiasi abiejuose dryžuotuose kūnuose, Put/NC santykis 0,96 (norma 0,9-1,0).



4.2.5-1 pav. Normali galvos smegenų RKT su DatSCAN skenograma

PL būdinga mūsų tyrime dalyvavusio paciento RKT su DatSCAN skenograma pateikta 4.2.5-2 paveiksle: stebimas susilpnėjęs asimetriškas preparato telkimasis abiejuose dryžuotuose kūnuose, ypač kairės pusės kiaute ir *N.caudatus* uodegoje, Put/NC santykis 0,78 (sumažėjęs, <0,9).



4.2.5-2 pav. Parkinsono ligai būdingi galvos smegenų RKT su DatSCAN pakitimai

4.2.6. Statistiniai metodai

Duomenų analizei naudoti IBM SPSS 20.0 (versija programai *Windows*) statistinis paketas bei Microsoft Excel kompiuterinė programa. Kokybiniams kintamiesiems pateikiamas absoliutus kiekis ir procentinė išraiška. Kiekybiniams kintamiesiems pateikiamas aritmetinis

vidurkis±standartinis nuokrypis (SN). Duomenų pasiskirstymo normalumui įvertinti buvo atlikti Kolmogorovo-Smirnovo (n≥50) ir Šapiro-Vilko (angl. *Shapiro-Wilk*) (n≤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: ≥0,7 – ryšys labai stiprus; ≥0,5 – ryšys stiprus; ≥0,3 – ryšys vidutinis; ≥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: ≥0,7 – ryšys labai stiprus; ≥0,51 – ryšys stiprus; ≥0,36 – ryšys vidutinis; ≥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 krypčiai.

Statistinės analizės rezultatų reikšmingumo rodiklis p<0,05. Visos darbe pateikiamos p reikšmės skirtos tikrinti dvipusėms hipotezėms.

5. TYRIMŲ REZULTATAI

Aprašant rezultatus, gautus taikant matematinės statistikos metodus, pateikiami svarbiausi esmines tendencijas atspindintys duomenys, kadangi bendras lentelių skaičius labai didelis.

5.1. Demografinės ir klinikinės tiriamųjų charakteristikos

Tyrime dalyvavo 157 asmenys (82 (52,2%) moterys ir 75 (47,8%) vyrai), kurių amžius buvo nuo 35 iki 69 metų (vidurkis±SN 53,91±9,45; 25 procentilė ties 47 m., 50 procentilė ties 54 m., 75 procentilė ties 61 m.). Ištirti vyrai buvo šiek tiek jaunesni nei moterys (atitinkamai, vidurkis±SN 51,77±9,83 m. ir vidurkis±SN 55,87±8,69 m., ANOVA F=7,661, p=0,006). Tiriamųjų mokymosi trukmė buvo nuo 7 iki 18 metų (vidurkis±SN 15,26±1,96), 76,4% asmenų buvo įgiję aukštąjį išsilavinimą. Skirtingų lyčių tiriamieji pagal išsilavinimą patikimai nesiskyrė (ANOVA F=0,286, p=0,624). Demografinės visų tyrime dalyvavusių asmenų charakteristikos pateikiamos 5.1-1 lentelėje.

5.1-1 lentelė. Demografinė tiriamųjų charakteristika.

Rodikliai, V±SN	**PL sergantieji (N=115)**	**Kontroliniai asmenys (N=42)**	**P reikšmė**
Amžius, metai	54,57±9,97 (35-69)	52,09±7,63 (35-68)	0,102
Lytis, N (%)			0,465
vyras	55 (47,8%)	20 (47,6%)	
moteris	60 (52,2%)	22 (52,4%)	
Mokymosi trukmė, metai	15,26±2,01	15,26±1,82	0,998
Išsilavinimas			0,756
nebaigtas vidurinis	2 (1,7%)	-	
vidurinis	4 (3,5%)	3 (7%)	
aukštesnysis	20 (17,4%)	9 (21,5%)	
aukštasis	89 (77,4%)	30 (71,5%)	
MMSE, balai	29,89±0,30	30,00±0,00	**0,000****
Švabo ir Inglando kasdieninio gyvenimo veiklos skalė, balai	98,91±2,87	100,00±0,00	**0,000****
Darbinis užimtumas:			0,437
dirba	80 (69,6%)	36 (85,7%)	
nedirba	7 (6%)	-	
pensininkas	28 (24,4%)	6 (14,3%)	
Subjektyvūs skundai atmintimi, balais	5,37±3,81	2,63±1,25	**0,000****
Skundžiasi atmintimi	49 (42,6%)	12 (28,6%)	**0,000****
Skundžiasi nuovargiu	96 (83,5%)	8 (19,0%)	**0,000****
Subjektyvaus poilsio po miego nejaučia	24 (20,9%)	4 (9,5%)	**0,000****
Tikėtina PMES anamnezėje	17 (14,8%)	1 (2,4%)	**0,000****
PMES epizodų dažnis per naktį	1,27±0,57	1,0±0,00	**0,000****
Šeiminė demencijos anamnezė tarp pirmos eilės giminaičių	6 (5,2%)	3 (7,1%)	**0,045***
Šeiminė PL anamnezė tarp pirmos eilės giminaičių	11 (9,6%)	2 (4,8%)	**0,007***

Obstipacijos	98 (85,2%)	5 (11,9%)	**0,000****
Nikturija	72 (62,6%)	2 (4,8%)	**0,000****
Skausmas	34 (29,6%)	10 (23,8%)	**0,000****
Uoslės sutrikimas	101 (87,8%)	2 (4,8%)	**0,000****

Paaiškinimai: V±SN – vidurkis ± standartinis nuokrypis, PL – Parkinsono liga, N – skaičius, MMSE – trumpas protinės būklės testas, PMES– paradoksinio miego parasomnija, * reikšmingumo lygmuo p<0,05, **reikšmingumo lygmuo p<0,001

Ankstyva PL sergančiųjų grupę sudarė 115 asmenų, kurie pagal amžių, lytį bei išsilavinimą nesiskyrė nuo kontrolinės grupės. Vidutinis pacientų amžius buvo 54,57±9,97 m. (svyravo 35-69), 53% pacientų buvo jaunesni nei 58 m. PL sergančiųjų grupėje buvo 55 vyrai (47,8%) ir 60 moterų (52,2%). PL sergantieji vyrai buvo šiek tiek jaunesni nei moterys (atitinkamai, 52,07±10,14 ir 56,87±9,33, p=0,009), tačiau pagal mokymosi trukmę reikšmingai nesiskyrė.

Visi tyrime dalyvavę asmenys visiškai savarankiški (Švabo ir Inglando skalės įverčio vidurkis įeina į 95-100% intervalą), nors PL grupės rezultatas ir yra statistiškai reikšmingai mažesnis nei kontrolinės grupės. 8 (6,8%) PL sergantieji ir 5 (11,2%) nesergantieji buvo kairiarankiai.

Abiejų grupių MMSE rezultatas atitiko būklę be demencijos (29-30 balų) ir gautas statistiškai reikšmingas skirtumas klinikiniu požiūriu nebuvo reikšmingas.

Daugiau nei pusė PL pacientų dirbo, tačiau kontrolinėje grupėje dirbo daugiau asmenų. Nei vienam tiriamajam prieš dalyvavimą tyrime nebuvo nustatytas neįgalumas.

Komorbidiškumo pasiskirstymas. 70 PL pacientų (60,9%) nenurodė jokios reikšmingos lydinčios patologijos, 25 pacientai (21,7%) sirgo arterine hipertenzija, 14 (12,2%) sirgo lengva gerai gydoma depresija, 6 (5,2%) – cukriniu diabetu, po 3 (2,6%) – artroze, prostatos hiperplazija, podagra. Kontrolinėje grupėje 30 (71,4%) asmenų nenurodė jokios reikšmingos lydinčios patologijos, 8 (19,1%) sirgo arterine hipertenzija, 5 (11,9%) – artroze, 2 (4,8%) – cukriniu diabetu, 1 (2,4%) – prostatos hiperplazija. Tyrimo metu 3 (2,6%) PL sergantieji ir 9 (21,4%) nesergantieji nurodė, kad aktyviai rūko. 11 (9,6%) PL sergantieji ir 2 (4,8%) kontroliniai tiriamieji nurodė po vieną pirmos eilės giminaitį, sergantį PL, ir 6 (5,2%) PL sergantieji ir 3 (7,1%) nesergantieji nurodė po vieną pirmos eilės giminaitį, sergantį demencija.

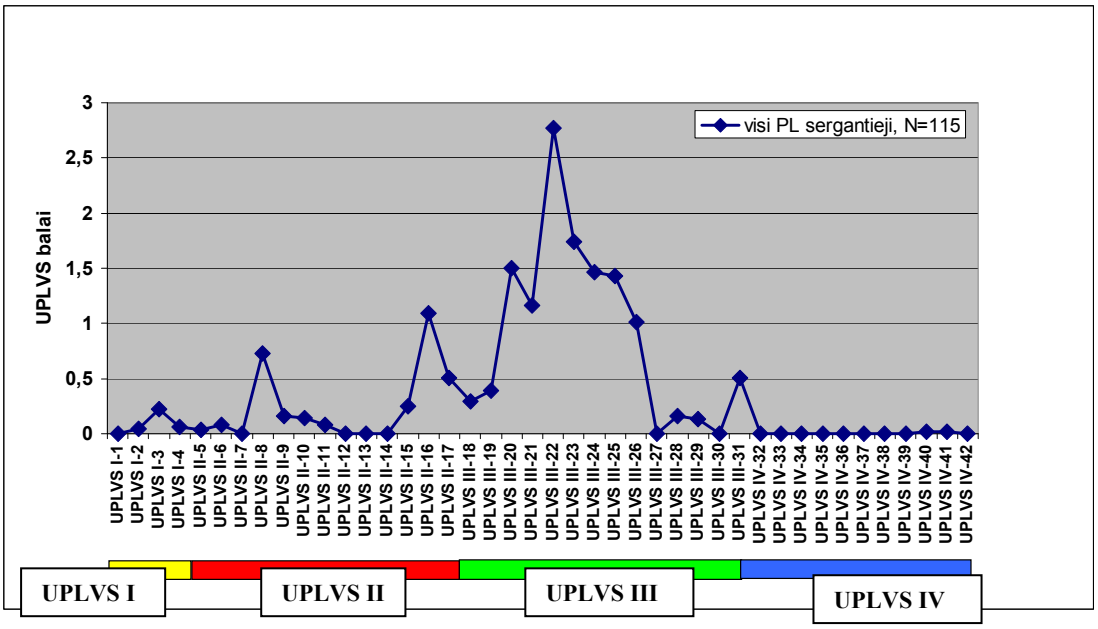
Visus tiriamuosius apklausėme dėl subjektyvių skundų atmintimi, nuovargiu, atgaivos po miego stoka. Paprašėme skundų atmintimi intensyvumą įvertinti 10 balų skale, kur 0 – skundų neturi, 10 – didžiausio galimo intensyvumo skundai. PL sergantieji dažniau skundėsi atmintimi (42,6%) nei nesergantieji (28,6%) ir subjektyviai atminties problemas laikė sunkesnėmis (atitinkamai, 5,37±3,81 balai ir 2,63±1,25 balai, p=0,000). Nuovargiu skundėsi 96 (83,5%) PL pacientai ir tik 8 (19,0%) kontroliniai tiriamieji, o nuovargio intensyvumo

vertinimo specializuota PL nuovargio skale (PFS) rezultatai pateikti 5.2. skyriuje. 24 (20,9%) PL sergantieji ir 4 (9,5%) kontroliniai tiriamieji nurodė, kad nesijaučia pailsėję po miego. Taigi, PL sergantieji dažniau skundėsi atmintimi, nuovargiu ir atgaivos po miego stoka. Nei vienam iš tiriamųjų iki tyrimo pradžios nebuvo diagnozuota paradoksinio miego parasomnija (PMES), tačiau apklausos metu PMES įtarėme 17 (14,8%) PL sergančiųjų ir 1 (2,4%) nesergančiam tiriamajam. Vidutinė PL pacientų tikėtinos PMES trukmė buvo 4,18±2,10 metų, dažnis įvairus, vidutiniškai 1,27±0,57 epizodų per naktį. Vienintelis kontrolinės grupės asmuo, nurodęs tikėtiną PMES, prisimindavo 1 epizodą per naktį ir nurodė, kad jie kartojasi apie 2 metus. Tikėtinos PMES epizodus patiriančių pacientų MMSE buvo šiek tiek mažesnis 29,75±0,44 (p=0,034), jie dažniau skundėsi atmintimi (N=10; 58,8%), atgaivos po miego stoka (N=12; 70,6%), o skundai nuovargiu, amžius, išsilavinimas, komorbidiškumas nesiskyrė nuo PMES anamnezėje nenurodžiusiųjų asmenų. Šio tyrimo metu PMES diagnozė nebuvo patikslinta, tačiau asmenims, kuriems įtartas PMES, buvo rekomenduotas išsamus miego ištyrimas.

Vidutinė PL trukmė nuo subjektyviai įvertintos simptomų pradžios (V±SN) buvo 12,64±8,08 mėn., svyravo nuo 3 iki 36 mėn., o vidutinis laikas nuo PL diagnozės nustatymo buvo 2,42±3,39 mėn. (svyravo nuo 1 sav. iki 18 mėn.). 71 (61,7%) pacientui buvo diagnozuota 1,0 stadijos, 13 (11,3%) – 1,5 stadijos, 31 (27%) – 2,0 stadijos PL pagal Hoehn-Yahr skalę.

Norint išsiaiškinti ankstyviausiai motorinei PL stadijai būdingus pažinimo funkcijų sutrikimus, PL sergančiųjų grupė buvo suskirstyta į du pogrupius pagal motorinių simptomų lateralizaciją: pacientai, kuriems nustatyta 1,0 stadijos pagal Hoehn-Yahr skalę PL, priskirti vienpusės motorinės PL pogrupiui, o pacientai, kurių PL buvo sunkesnė (1,5 – 2,0 stadijos pagal Hoehn-Yahr skalę), priskirti ankstyvos generalizuotos PL pogrupiui (N=44; 38,3%).

PL sunkumas pagal Unifikuotą Parkinsono ligos vertinimo skalę (UPLVS) svyravo nuo 4 iki 39 b. (vidurkis 15,98±9,82 b. iš 206 b.). Išsamūs pacientų PL sunkumo vertinimo rezultatai pavaizduoti 5.1-1 paveiksle, svarbiausi ligos sunkumo rodikliai pateikti 5.1-2 lentelėje.



5.1-1 pav. PL sergančiųjų funkcinės būklės, įvertintos UPLVS, rezultatai, balais

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, UPLVS – unifikuota PL vertinimo skalė, UPLVS I – intelekto, nuotaikos, mąstymo poskalė, UPLVS II – kasdienės veiklos poskalė, UPLVS III – motorinė poskalė, UPLVS IV – gydymo komplikacijų poskalė

5.1-2 lentelė. Pacientų funkcinės būklės vertinimo pagal UPLVS rezultatai.

UPLVS įvertis, balais	V	M	SN	Maž. vertė	Did. vertė	Procentilės		
						25	50	75
UPLVS bendras įvertis, (daugiausiai 206 balai)	15,98	12,00	9,82	4	39	8,09	12,00	21,42
UPLVS I poskalės įvertis (protavimas, elgesys, nuotaika), daugiausiai 16 balų	0,33	0,27	0,62	0	2	0,00	0,27	0,82
UPLVS II poskalės įvertis (kasdieninio gyvenimo veikla), daugiausiai 52 balai	3,07	2,71	2,10	0	11	1,63	2,71	4,12
UPLVS III poskalės įvertis (motorikos tyrimas), daugiausiai 108 balai	12,55	9,00	8,28	4	32	5,75	9,00	17,79
UPLVS IV poskalės įvertis (gydymo komplikacijos paskutinę savaitę), daugiausiai 30 balų	0,03	0,03	0,18	0	1	0,00	0,03	0,53
Bradikinezė (UPLVS23,24,25,26,31), daugiausiai 36 balai	6,14	4,33	5,01	1	19	2,30	4,33	9,44
Ašiniai simptomai – motorinė poskalė (UPLVS27,29,30), daugiausiai 12 balų	0,13	0,13	0,34	0	1	0,00	0,13	0,63
Ašiniai simptomai – kasdienė veikla (UPLVS5,7,14), daugiausiai 12 balų	0,03	0,03	0,26	0	2	0,00	0,03	1,03
Rigidiškumas (UPLVS22), daugiausiai 16 balų	2,77	2,00	2,08	0	7	1,14	2,00	5,02
Ramybės tremoras (UPLVS20), daugiausiai 16 balų	1,50	1,45	0,99	0	4	0,69	1,45	2,21
PL trukmė nuo simptomų pradžios, mėnesiais	12,64	10,62	8,09	3	36	6,62	10,62	14,75
Laikas nuo PL diagnozės nustatymo, mėnesiais	2,43	1,26	3,40	0,25	18	0,67	1,26	2,41

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, UPLVS – unifikuota PL vertinimo skalė, V – vidurkis, M – mediana, SN – standartinis nuokrypis, maž. – mažiausia, did. - didžiausia

UPLVS I poskalės, atspindinčios protavimą, elgesį, nuotaiką, daugumos pacientų (N=86; 74,8%) įvertis buvo 0 balų; 20 (17,4%) tiriamųjų šią poskalę įvertino 1 balu, o tik 9 (7,8%) – 2 balais. Nei vienas pacientas nenurodė intelekto sutrikimo (UPLVS I-1 buvo lygus 0), 5 (4,3%) nurodė gyvus, vaizdingus sapnus (UPLVS I-2), 26 (22,6%) – dažnesnius liūdesio ir kaltės epizodus, 7 (6,1%) - padidėjusį pasyvumą. Kasdienės veiklos įvertis buvo nedidelis (UPLVS II -3,07±2,10 balo). Dažniausiai pacientai nurodė, kad kasdienėje veikloje jiems trukdo tremoras (N=98; 85,2%), pasikeitusi rašysena (N=72; 62,6%) ir jutiminis diskomfortas (N=58; 50,4%). Žymiai rečiau PL sergantieji nurodė eisenos (N=29; 25,2%), maisto pjaustymo (N=18; 15,7%), apsirengimo (N=16; 13,9%), higienos (N=9; 7,8%) sunkumus. Tik 9 (7,8%) pacientai nurodė seilių perteklių burnoje, o 2 (1,7%) skundėsi kalbos sutrikimu. Nei vienas ligonis nenurodė rijimo, apsivertimo lovoje bei patalynės tvarkymo sunkumų, kritimo bei sustingimo epizodų. Tiriant motorinę būklę objektyviai, visiems pastebėta bradikinezė ir hipokinezė pirštų sulietimo metu (UPLVS 23), tačiau kumščiavimas (UPLVS 24) buvo sutrikęs tik 83 (72,2%), greiti alternuojantys rankų judesiai (UPLVS 25) – tik 75 (65,2%), o kojų judrumas (UPLVS 26) – tik 66 (57,4%) pacientams. Kitas dažniausias simptomas buvo rigidiškumas (UPLVS 22), kuris nustatytas 110 (95,7%) pacientų, ir tremoras: ramybės (UPLVS 20) – 99 (86,1%) pacientų, o veikimo arba pozos rankų (UPLVS 21) – 91 (79,1%) pacientų. Bendra kūno bradikinezė bei hipokinezė nustatyta tik 64 (55,7%) pacientų; pasikeitusi poza pastebėta 18 (15,7%), o sutrikusi eisena - 15 (13%) pacientų. Visi pacientai buvo stabilūs posturalinio mėginio metu ir be kliūčių atsistojo nuo kėdės sukryžiavę rankas. Taigi, apskritai, pacientų motorinė būklė nebuvo sunki. Nei vienas ligonis nepatyrė diskinezijų ir klinikinio svyravimo epizodų, tik po 2 (1,7%) asmenis nurodė pykinimą ir mieguistumą, kurį siejo su vaistų vartojimu. PL klinikiniai tipai buvo tokie: 62 ligoniams (53,9%) vyravo tremoras, 49 (42,6%) – rigidiškumas, o 4 pacientų (3,4%) visi motoriniai simptomai buvo lygiaverčiai (tremoras, rigidiškumas, bradikinezė). Iš 5.1-1 paveikslo aiškiai matome, kad vyravo motorinės būklės įtaka bendram įverčiui (UPLVS III).

Analizuodami rezultatus, naudojome sudėtinius motorinių simptomų sunkumo įverčius (pateikti 5.1-2 lentelėje): bradikinezės sunkumą vertinome, sudėję UPLVS 23, 24, 25, 26, 31 klausimų įverčius, (vidurkis ašinius simptomus pagal motorinę poskalę – sudėję UPLVS 27, 29, 30 klausimų įverčius, ašinius simptomus pagal kasdienės veiklos poskalę – sudėję UPLVS 5, 7, 14 klausimų įverčius; ramybės tremoro sunkumą vertinome pagal UPLVS 20 klausimą, o rigidiškumą – pagal UPLVS 22. Apklausę pacientus dėl sensorinių simptomų, juos vertinome prie UPLVS 17 klausimo, apibūdinančio su PL susijusį jutiminį diskomfortą,

pridėdami papildomų balų: uoslės sutrikimui ir skonio sutrikimui po 1 b. (UPLVS 17+2, didžiausia vertė 6 b., vidutinis įvertis, lyginant su kontrolinių tiriamųjų rezultatu, 2,25±1,95 ir 0,70±0,37 balo, p=0,004). Uoslės sutrikimą žymiai dažniau nurodė PL sergantieji nei nesergantieji (atitinkamai, 101 (87,8%) ir 2 (4,8%), p=0,000), o skonio sutrikimu skundėsi vienodai (p=0,089). Pacientai žymiai dažniau skundėsi obstipacijomis (atitinkamai, 98 (85,2%) ir 5 (11,9%), p=0,000), nikturija (atitinkamai, 72 (62,6%) ir 2 (4,8%), p=0,000), skausmu (atitinkamai, 34 (29,6%) ir 10 (23,8%), p=0,000)nei nesergantieji PL. Tikėtiną PMES anamnezėje nurodžiusių PL pacientų tremoro įvertis buvo mažesnis (UPLVS 20, atitinkamai, 2,00±1,72 ir 3,01±2,14 balo, p=0,014), tačiau rigidiškumo, bradikinezės ir bendras UPLVS įvertis reikšmingai nesiskyrė nuo PMES nenurodžiusiųjų. UPLVS bendras įvertis tiesiogiai koreliavo su PL stadija pagal Hoehn-Yahr (r=0,425, p=0,001).

Vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių demografinės ir klinikinės charakteristikos pateiktos 5.1-3 lentelėje. Abi grupės nesiskyrė pagal amžių, MMSE, tačiau skyrėsi pagal mokymosi trukmę ir lytį. Vienpuse PL sergančiųjų grupėje buvo 43 moterys (60,6%) ir 28 vyrai (39,4%), o generalizuotos PL grupėje buvo vyrų buvo daugiau – 27 (61,4%), o moterų 17 (38,6%). Vienpuse PL sergančiųjų mokymosi trukmė buvo šiek tiek ilgesnė (atitinkamai, 15,75±1,41 m., ir 14,48±2,56 m., p=0,004). Vienpuse PL sergantieji rečiau nurodė lydinčias ligas (33,8%, o generalizuotos PL grupėje 48,7%), tačiau tarp jų daugiau asmenų sirgo arterine hipertenzija (atitinkamai, 21,1% ir 9,1%). Generalizuota PL sergantieji dažniau skundėsi nikturija (35 (79,5%), o vienpuse liga sergantys – 37 (52,1%)) ir nuovargiu (40 (90,9%), o vienpuse liga sergantys – 89 (77,4%)). Generalizuotos PL trukmė buvo ilgesnė (p=0,000), 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 (bendras įvertis, atitinkamai, 24,05±8,64 ir 10,99±6,71 balo, p=0,000), sunkesnė bradikinezė ir ašiniai simptomai. Reikšmingai skyrėsi ir intelekto bei nuotaikos, kasdienės veiklos ir motorinės poskalės įverčiai. Gydymo komplikacijų įverčiai abiejose grupėse buvo labai maži ir reikšmingai nesiskyrė. Visose srityse generalizuotos PL pacientų įverčiai reikšmingai didesni, išskyrus kalbos, apsirengimo ir ramybės tremoro įvertį.

5.1-3 lentelė. Vienpuse (N=71) ir generalizuota (N=44) PL sergančiųjų ligos sunkumo rodiklių palyginimas.

	Gr	V	SN	p		Gr	V	SN	p
Amžius, metais	VPL	55,37	9,46	0,281	**UPLVS II-16**	VPL	0,96	0,60	**0,005**
	GPL	53,30	10,75			GPL	1,32	0,67	
Išsilavinimas, metais	VPL	15,75	1,41	**0,004**	**UPLVS II-**	VPL	0,39	0,49	**0,002**

	GPL	14,48	2,56		**17**	GPL	0,68	0,47	
PL trukmė nuo simptomų pradžios, mėnesiais	VPL	9,89	6,14	**0,000**	**UPLVS III poskalės įvertis (motorikos tyrimas)**	VPL	8,42	5,55	**0,000**
	GPL	17,09	8,90			GPL	19,20	7,62	
Laikas nuo PL diagnozės nustatymo, mėnesiais	VPL	1,95	3,17	0,062	**UPLVS III-18**	VPL	0,08	0,28	**0,000**
	GPL	3,21	3,65			GPL	0,64	0,57	
Bradikinezė (UPLVS 23,24,25,26,31), balais	VPL	4,00	3,70	**0,000**	**UPLVS III-19**	VPL	0,18	0,39	**0,000**
	GPL	9,59	4,97			GPL	0,73	0,45	
Ašiniai simptomai – motorinė būklė (UPLVS 27,29,30), balais	VPL	0,00	0,00	**0,000**	**UPLVS III-20**	VPL	1,35	0,74	0,062
	GPL	0,34	0,48			GPL	1,75	1,26	
Ašiniai simptomai – kasdienė veikla (UPLVS 5,7,14), balais	VPL	0,00	0,00	0,160	**UPLVS III-21**	VPL	1,00	0,81	**0,024**
	GPL	0,09	0,42			GPL	1,43	1,07	
Nakties miego trukmė, valandomis	VPL	7,01	0,85	**0,030**	**UPLVS III-22**	VPL	1,73	1,15	**0,000**
	GPL	6,52	1,31			GPL	4,43	2,18	
Dienos miego trukmė, valandomis	VPL	0,02	0,09	**0,000**	**UPLVS III-23**	VPL	1,34	0,88	**0,000**
	GPL	0,31	0,45			GPL	2,39	1,30	
RBD trukmė subjektyviai, metais	VPL	3,91	1,02	0,503	**UPLVS III-24**	VPL	1,01	1,18	**0,000**
	GPL	5,17	4,25			GPL	2,18	1,37	
Švabo-Inglando kasdieninio gyvenimo veiklos skalė	VPL	99,86	0,83	**0,000**	**UPLVS III-25**	VPL	0,83	1,12	**0,000**
	GPL	97,39	4,10			GPL	2,39	1,38	
UPLVS bendras įvertis, balais	VPL	10,99	6,71	**0,000**	**UPLVS III-26**	VPL	0,52	0,81	**0,000**
	GPL	24,05	8,64			GPL	1,80	1,09	
UPLVS I poskalės įvertis (protavimas, elgesys, nuotaika)	VPL	0,24	0,62	**0,044**	**UPLVS III-27**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,48	0,59			GPL	0,00	0,00	
UPLVS I-1	VPL	0,00	0,00	**0,024**	**UPLVS III-28**	VPL	0,07	0,26	**0,004**
	GPL	0,00	0,00			GPL	0,30	0,46	
UPLVS I-2	VPL	0,07	0,26	**0,024**	**UPLVS III-29**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,00	0,00			GPL	0,34	0,48	
UPLVS I-3	VPL	0,10	0,30	**0,000**	**UPLVS III-30**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,43	0,50			GPL	0,00	0,00	
UPLVS I-4	VPL	0,07	0,26	0,590	**UPLVS III-31**	VPL	0,30	0,46	**0,000**
	GPL	0,05	0,21			GPL	0,84	0,68	
UPLVS II poskalės įvertis (kasdieninio gyvenimo veikla)	VPL	2,30	1,75	**0,000**	**UPLVS IV poskalės įvertis (gydymo komplikacijos)**	VPL	0,03	0,17	0,627
	GPL	4,32	2,03			GPL	0,05	0,21	
UPLVS II-5	VPL	0,00	0,00	0,160	**UPLVS IV-32**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,09	0,42			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-6	VPL	0,03	0,17	**0,031**	**UPLVS IV-33**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,16	0,37			GPL	0,00	0,00	

UPLVS II-7	VPL	0,00	0,00	**0,000**	**UPLVS IV-34**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,00	0,00			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-8	VPL	0,58	0,62	**0,001**	**UPLVS IV-35**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,98	0,59			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-9	VPL	0,10	0,30	**0,048**	**UPLVS IV-36**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,25	0,44			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-10	VPL	0,10	0,30	0,140	**UPLVS IV-37**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,20	0,41			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-11	VPL	0,03	0,17	**0,031**	**UPLVS IV-38**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,16	0,37			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-12	VPL	0,00	0,00	**0,000**	**UPLVS IV-39**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,00	0,00			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-13	VPL	0,00	0,00	**0,000**	**UPLVS IV-40**	VPL	0,00	0,00	0,160
	GPL	0,00	0,00			GPL	0,05	0,21	
UPLVS II-14	VPL	0,00	0,00	**0,000**	**UPLVS IV-41**	VPL	0,03	0,17	0,159
	GPL	0,00	0,00			GPL	0,00	0,00	
UPLVS II-15	VPL	0,11	0,32	**0,000**	**UPLVS IV-42**	VPL	0,00	0,00	**0,000**
	GPL	0,48	0,51			GPL	0,00	0,00	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, UPLVS – unifikuota PL vertinimo skalė, VPL – vienpusės PL grupė, GPL – generalizuotos PL grupė, Gr – grupė, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis

67 (58,3%) tiriamieji nevartojo jokių vaistų PL gydyti. Mažiau nei pusė pacientų (N=48 (41,7%)) jau buvo pradėję vartoti vaistus. Į tyrimą įtraukti tik tie asmenys, kurių PL gydyti skirtų vaistų dozė nekito ilgiau nei 12 savaičių. Iš 48 (41,7% visų tiriamųjų) gydomų dėl PL pacientų 24 (atitinkamai 20,9%) vartojo pramipeksolį, 21 (18,3%) ropinirolį, 15 (13%) amantadiną, 12 (10,4%) rasagiliną, 5 (4,3%) levodopą. Vidutinis levodopos dozės ekvivalentas (V±SN) buvo nedidelis: 145,18±161,44 mg/p, svyravo nuo 17,69 iki 666,72 mg/p [268]. Išsamus tyrime dalyvavusių pacientų gydymo aprašymas ir jo ryšio su pažinimo funkcijų vertinimo rezultatais analizė pateikiama 5.6 skyriuje.

5.2. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų ir kontrolinių asmenų nuotaikos, miego, nuovargio ir gyvenimo kokybės rodikliai

Svarbiausi tiriamųjų nuotaikos, mieguistumo ir nuovargio vertinimo rodikliai pateikti 5.2-1 lentelėje. PL sergančiųjų depresijos ir nerimo įverčiai (bendras HAD, HADD, HADN) buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinių tiriamųjų, tačiau nei vienas jų nepasiekė klinikiniu požiūriu svarbios slenkstinės vertės, kai HAD depresijos ar nerimo rezultatas, balais, >11, ir net paribinio lygmens, kai HAD rezultatas, balais, 7-11.

5.2-1 lentelė. Tiriamųjų nuotaikos, mieguistumo ir nuovargio rodiklių palyginimas.

Rodikliai, V±SN	PL sergantieji (N=115)	Kontroliniai asmenys (N=42)	P reikšmė	Vienpuse PL sergantieji (N=71)	Generalizuota PL sergantieji (N=44)	P reikšmė
HAD bendras, balai	13,00±7,78	4,90±2,58	**0,000****	11,75±7,55	15,05±7,80	**0,026***

HADN, balai	6,52±4,26	2,45±1,45	**0,000****	6,04±3,93	7,30±4,69	0,126
HADD, balai	6,40±4,03	2,45±1,59	**0,000****	5,70±3,91	7,52±4,02	**0,018***
Nakties miego trukmė, h	6,82±1,07	6,94±0,43	**0,000****	6,85±1,06	6,80±1,10	0,810
Dienos miego trukmė, h	0,13±0,31	0,00±0,00	**0,000****	0,14±0,32	0,12±0,30	0,557
ESS, balai	5,97±4,48	2,71±2,34	**0,000****	5,66±4,39	6,48±4,65	0,346
PFS, balai	43,00±17,27	22,35±6,54	**0,000****	38,80±16,23	49,80±16,91	**0,001***

Paaiškinimai: V±SN – vidurkis ± standartinis nuokrypis, PL – Parkinsono liga, V/M – vyrai/moterys, N – skaičius, HAD – ligoninei pritaikyta nerimo ir depresijos skalė, HADD – HAD depresijos įvertis, HADN – HAD nerimo įvertis, ESS – Epvorto mieguistumo skalės įvertis, PFS – PL nuovagio skalės įvertis, h – valandos, * reikšmingumo lygmuo p<0,05, ** reikšmingumo lygmuo p<0,001

PMES anamnezėje nurodžiusiųjų HAD ir HADD įverčiai buvo reikšmingai didesni nei tų, kurie PMES nenurodė: HAD, atitinkamai, 15,53±6,65 ir 12,20±7,98 balo, p=0,048, HADD, atitinkamai, 7,86±3,83 ir 5,93±4,01 balo, p=0,027.). Generalizuota PL sergančiųjų bendras HAD ir depresijos HADD įverčiai buvo reikšmingai didesni nei vienpuse PL sergančiųjų, o depresijos įvertis siekė ribinę vertę klinikiniu požiūriu (7,52±4,02), tačiau nerimo įvertis reikšmingai nesiskyrė.

PL grupės asmenys šiek tiek trumpiau miegojo naktį ir trumpam priguldavo dienos metu. Vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių dienos ir nakties miego trukmė nesiskyrė.

PL sergančiųjų mieguistumo ir nuovargio įverčiai buvo didesni nei kontrolinių tiriamųjų. Generalizuotos ligos pacientų subjektyviai įvertintas nuovargis buvo sunkesnis, o mieguistumas pagal Epvorto skalę nesiskyrė nuo vienpuse PL sergančiųjų. Nei vienos grupės vidutinis mieguistumas, nei vidutinis nuovargis nesiekė patologinio ribinio lygmens, t.y., ESS bendro įverčio, balais, >10, ir PFS vieno įverčio aritmetinio vidurkio, balais, ≥3,3. Todėl galime teigti, kad PL sergančiųjų nuovargis pagal PFS buvo sunkesnis nei kontrolinių tiriamųjų ir stipriau vargino sunkesne PL sergančiuosius, tačiau vidutinis visos ankstyvos PL grupės PFS įvertis nepasiekė patologinio nuovargio slenkstinės vertės. ESS įvertintas mieguistumas buvo šiek tiek sunkesnis PL sergančiųjų nei kontrolinių tiriamųjų, bet reikšmingai nesikeitė ankstyvos ligos progresavimo metu ir nepasiekė patologinės slenkstinės vertės. Nei vienas tiriamasis nenurodė, kad būtų vartojęs vaistų dėl nuovargio ar mieguistumo. PMES anamnezėje nurodžiusiųjų mieguistumas pagal ESS buvo mažesnis nei tų, kurie PMES nenurodė: atitinkamai, 4,04±3,65 ir 6,60±4,57 balo, p=0,004, o nuovargis pagal PFS nesiskyrė.

PL sergančių miego kokybė buvo reikšmingai prastesnė nei kontrolinės grupės asmenų (PDSS bendras įvertis, balais, atitinkamai, 107,48±27,04 ir 139,07±8,22; p=0,000). Ankstyvos PL ir kontrolinės grupės tiriamųjų reikšmingai skyrėsi visų PDSS domenų įverčiai,

išskyrus atgaivą po miego. Išsamūs tiriamųjų miego kokybės pagal PDSS rezultatai pateikiami 5.2-2 lentelėje. Lygindami vienpuse ir generalizuota PL sergančiųjų miego kokybės tyrimo rezultatus, nustatėme reikšmingą skirtumą tarp bendro PDSS įverčio (atitinkamai 114,73±21,53 ir 95,80±30,96; p=0,000), taip pat skyrėsi neramumo, motorinių simptomų, atgaivos po miego bei mieguistumo domenų įverčiai: įverčiai buvo mažesni (miego kokybė blogesnė) sergant generalizuota PL. Vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių bendros miego kokybės, nemigos, nikturijos ir psichozinių simptomų domenų įverčiai nesiskyrė. Padarėme išvadą, kad ankstyva PL sergančiųjų miego kokybė yra sutrikusi ir, ligai generalizuojantis, sunkėja dėl didėjančios motorinių simptomų, mieguistumo ir atgaivos po miego stokos naštos.

5.2-2 lentelė. Tiriamųjų miego kokybės vertinimo rezultatai.

PDSS, balai	Grupė	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Standartinė paklaida	p reikšmė
PDSS bendras	PL visa	115	107,48	27,04	2,52	**0,000****
	Kontrolinė	42	139,07	8,28	1,27	
	Vienpusė PL	71	114,73	21,53	2,55	**0,000****
	Generalizuota PL	44	95,80	30,96	4,67	
PDSS bendros miego kokybės domenas (1)	PL visa	115	6,43	2,49	0,23	**0,000****
	Kontrolinė	42	8,47	1,10	0,17	
	Vienpusė PL	71	6,46	2,39	0,28	0,871
	Generalizuota PL	44	6,39	2,69	0,41	
PDSS nemigos domenas (2,3)	PL visa	115	12,57	5,06	0,47	**0,000****
	Kontrolinė	42	18,50	2,50	0,38	
	Vienpusė PL	71	13,07	4,74	0,56	0,183
	Generalizuota PL	44	11,77	5,51	0,83	
PDSS neramumo domenas (4,5)	PL visa	115	13,94	4,79	0,44	**0,000****
	Kontrolinė	42	18,97	2,48	0,38	
	Vienpusė PL	71	15,31	3,46	0,41	**0,000****
	Generalizuota PL	44	11,75	5,79	0,87	
PDSS psichozės domenas (6,7)	PL visa	115	15,46	4,23	0,39	**0,000****
	Kontrolinė	42	18,45	1,41	0,21	
	Vienpusė PL	71	15,94	3,55	0,42	0,163
	Generalizuota PL	44	14,70	5,12	0,77	
PDSS nikturijos domenas (8,9)	PL visa	115	13,30	5,24	0,48	**0,000****
	Kontrolinė	42	18,78	1,37	0,21	
	Vienpusė PL	71	13,94	4,73	0,56	0,097
	Generalizuota PL	44	12,27	5,89	0,89	
PDSS motorinių simptomų domenas (10-13)	PL visa	115	30,20	8,90	0,82	**0,012***
	Kontrolinė	42	38,14	1,81	0,28	
	Vienpusė PL	71	33,21	6,59	0,78	**0,000****
	Generalizuota PL	44	25,36	10,02	1,51	
PDSS atgaivos po miego domenas (14)	PL visa	115	7,46	2,17	0,20	0,650
	Kontrolinė	42	7,88	2,05	0,31	
	Vienpusė PL	71	8,01	1,70	0,20	**0,002***
	Generalizuota PL	44	6,59	2,55	0,39	
PDSS mieguistumo domenas (15)	PL visa	115	8,00	2,93	0,27	**0,000****
	Kontrolinė	42	9,85	0,35	0,05	
	Vienpusė PL	71	8,66	2,42	0,29	**0,005***

	Generalizuota PL	44	6,95	3,40	0,51	

Paaiškinimas: PDSS - Parkinsono ligos miego kokybės vertinimo skalė, PL – Parkinsono liga, N – tiriamųjų skaičius, * reikšmingumo lygmuo p<0,001, ** reikšmingumo lygmuo p<0,05.

Ankstyva PL sergančių asmenų gyvenimo kokybė buvo reikšmingai blogesnė nei kontrolinės grupės (rezultatai pateikiami 5.2-3 lentelėje): skyrėsi bendro PDQ39 (atitinkamai 39,82±25,49 ir 16,52±8,68; p=0,000), taip pat mobilumo, kasdienės veiklos, emocinės sveikatos, stigmos, bendravimo ir fizinio diskomforto domenų įverčiai. Socialinės paramos ir kognityvinės būklės domenų ankstyva PL sergančiųjų įverčiai nesiskyrė nuo kontrolinių asmenų. Lygindami vienpuse ir generalizuota PL sergančiųjų gyvenimo kokybę, nustatėme, kad, ligai sunkėjant, bendro PDQ39 ir visų domenų įverčiai blogėjo, tik fizinio diskomforto domeno rezultato skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens (galime konstatuoti tendenciją, kai p=0,060). Generalizuotos ligos pogrupio PDQ39 kognityvinės būklės domeno įvertis buvo reikšmingai blogesnis nei vienpusės (atitinkamai 5,20±2,34 ir 2,48±2,64; p=0,000). Padarėme išvadą, kad PL sunkėjant, pacientų subjektyviai vertinama pažinimo funkcijų neigiama įtaka bendrai gyvenimo kokybei didėja. Ankstyva generalizuota PL sergantieji taip pat labiau pasigenda socialinės paramos ir akcentuoja bendravimo bei emocinės sveikatos sutrikimus, nurodo jaučią didesnį stigmos efektą, nei sergantieji ankstyva vienpuse PL.

5.2-3 lentelė. Tiriamųjų gyvenimo kokybės vertinimo rezultatai pagal PDQ39.

PDQ 39, balais	Grupė	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Standartinė paklaida	P reikšmė
PDQ39 bendras įvertis	PL visa	115	39,82	25,49	2,37	**0,000****
	Kontrolinė	42	16,52	8,68	1,34	
	Vienpusė PL	71	32,06	25,92	3,08	**0,000****
	Generalizuota PL	44	52,36	19,21	2,90	
PDQ 39 mobilumo domenas (1-10)	PL visa	115	9,75	7,82	0,72	**0,000****
	Kontrolinė	42	1,90	1,96	0,30	
	Vienpusė PL	71	8,42	8,32	0,99	**0,019****
	Generalizuota PL	44	11,91	6,45	0,97	
PDQ 39 kasdienės veiklos domenas (11-17)	PL visa	115	6,95	5,42	0,50	**0,000****
	Kontrolinė	42	1,90	1,96	0,30	
	Vienpusė PL	71	5,48	5,99	0,71	**0,000****
	Generalizuota PL	44	9,34	3,18	0,48	
PDQ 39 emocinės sveikatos domenas (17-22)	PL visa	115	7,27	5,03	0,46	**0,000****
	Kontrolinė	42	4,07	3,32	0,51	
	Vienpusė PL	71	6,46	5,05	0,60	**0,027***
	Generalizuota PL	44	8,59	4,79	0,72	
PDQ 39 stigmos domenas (23-26)	PL visa	115	5,26	4,03	0,37	**0,000****
	Kontrolinė	42	2,19	2,27	0,35	
	Vienpusė PL	71	3,99	3,94	0,47	**0,000****
	Generalizuota PL	44	7,32	3,28	0,49	
PDQ 39 socialinės paramos domenas (27-29)	PL visa	115	1,77	2,47	0,23	0,379
	Kontrolinė	42	1,45	1,82	0,28	
	Vienpusė PL	71	0,83	1,77	0,21	**0,000****

	Generalizuota PL	44	3,30	2,71	0,41	
PDQ 39 kognityvinės būklės domenas (30-33)	PL visa	115	3,52	2,84	0,26	0,075
	Kontrolinė	42	2,78	2,01	0,31	
	Vienpusė PL	71	2,48	2,64	0,31	**0,000****
	Generalizuota PL	44	5,20	2,34	0,35	
PDQ 39 bendravimo domenas (34-36)	PL visa	115	1,99	2,24	0,20	**0,000****
	Kontrolinė	42	0,69	0,99	0,15	
	Vienpusė PL	71	1,04	1,69	0,20	**0,000****
	Generalizuota PL	44	3,52	2,20	0,33	
PDQ 39 fizinio diskomforto domenas (37-39)	PL visa	115	3,66	2,54	0,23	**0,000****
	Kontrolinė	42	0,78	1,04	0,16	
	Vienpusė PL	71	3,31	2,41	0,29	0,060
	Generalizuota PL	44	4,23	2,68	0,40	

Paaiškinimas: PDQ 39 - Parkinsono ligos gyvenimo kokybės vertinimo skalė, PL – Parkinsono liga, N – tiriamųjų skaičius, * reikšmingumo lygmuo p<0,001, ** reikšmingumo lygmuo p<0,05.

5.3. Tiriamųjų pažinimo funkcijos remiantis kompiuterizuotais testais

Kiekvieno tiriamojo pažinimo funkcijų kompiuterizuotų testų rezultatus CANTAB programa pateikė pagal šiam moksliniam tyrimui sudarytą protokolą, nurodydama absoliučius skaičius, jų procentines išraiškas, kartotinių kintamųjų vidurkius. Toliau duomenys buvo perkeliami į statistinius paketus ir analizuojami tiriamųjų grupėse. Apibendrindami kai kurių testų rezultatus, sukūrėme išvestinius rodiklius, kurių CANTAB programa neteikė (SSPNuatt, SSPMistatt). Palyginome ankstyva PL be demencijos sergančiųjų pacientų ir kontrolinių asmenų CANTAB baterijos testų rezultatus.

Tirdami demografinių veiksnių įtaką pažinimo funkcijoms, skaičiavome kiekybinių kintamųjų koreliacijas su kognityvinių testų rezultatais ir lyginome vidutinius testų rezultatus kokybinių kintamųjų atžvilgiu. Norėdami ištirti pažinimo funkcijų ir PL sunkumo rodiklių pagal UPLVS, motorinės būklės pagal UPLVS III, nuovargio, mieguistumo, miego sutrikimų ryšį, kiekvienam pažinimo testų kintamajam konstravome tiesinės regresijos modelį, kuriame priklausomu kintamuoju laikėme testo rezultatą, o nepriklausomais – amžių, mokymosi trukmę, depresiškumą ir nerimastingumą pagal HAD, nuovargio sunkumą pagal PFS, miego kokybę pagal PDSS, mieguistumą pagal ESS, PLstadiją, PL sunkumą pagal UPLVS, motorinės būklės naštą pagal UPLVS III. Tokie kintamieji kaip amžius, mokymosi trukmė įtraukti, kad būtų galima išvengti potencialios jų įtakos ir objektyviau įvertinti ryšius tarp pažinimo funkcijų testų ir klinikinių simptomų. Naudotas laipsniško veiksnių įtraukimo metodas, kol modelyje liko tik reikšmingi kintamieji (kurių reikšmingumas neviršijo 0,05). Jei tarp jų nustatėme bent vieną iš funkcinę būklę pagal UPLVS, depresiją, nerimą, nuovargį, mieguistumą apibūdinančių rodiklių, turėjome pagrindą manyti, kad egzistuoja ryšys tarp nurodytųjų kintamųjų ir pažinimo funkcijų rezultatų.

Palyginome vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių, vartojančių ir nevartojančių vaistų pacientų pažinimo testų rezultatus. Norėdami išvengti amžiaus, mokymosi trukmės, mieguistumo, nuovargio įtakos, juos pasirinkome kontroliuojamais kintamaisiais ir skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus tarp CANTAB testų rezultatų ir PL sunkumo rodiklių (PL trukmės nuo subjektyvių simptomų atsiradimo, PL trukmės nuo diagnozės, funkcinės būklės pagal UPLVS poskales) bei gyvenimo kokybės įverčio pagal PDQ39 domenus. Vertindami gydymo įtaką PL sergančiųjų pažinimo funkcijoms, skaičiavome testų rezultatų koreliacijos koeficientus su LDE, ropinirolio, pramipeksolio, rasagilino, amantadino dozėmis, lyginome dopaminerginių ir nedopaminerginių vaistų vartojančių ir nevartojančių pacientų ranginių kintamųjų vidutinius rezultatus.

Norėdami išsamiau išsiaiškinti pažinimo funkcijų sutrikimų PL metu profilį ir išvengti multikolinearumo, parenkant kintamuosius logistinei regresijai, tyrėme CANTAB testų rodiklių tarpusavio koreliaciją.

Ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšį su biologiniais žymenimis – juodosios medžiagos (JM) echogeniškumu bei kiauto/uodeguotojo branduolio radiofarmacinio preparato kaupimo santykiu (RKT Put/NC), tyrėme atlikdami T-testą (arba Mano-Vitnio testą neparametriniams kriterijams) ir taikydami regresinę analizę. Vertindami JM ploto ir Put/NC santykio įtaką pažinimo funkcijoms, konstravome tiesinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikytas kognityvinio testo rezultatas, o nepriklausomais – JM plotas ir Put/NC santykis. Naudotas rankinis veiksnių įtraukimo metodas.

Lygindami vienpusės ir generalizuotos PL pažinimo funkcijų ryšį su biologiniais žymenimis, atsižvelgdami, kad pogrupiai skyrėsi pagal mokymosi trukmę, lytį, PL trukmę simptomų pradžios, būklę pagal UPLVS, kaip kovariatus įtraukėme mokymosi trukmę, lytį, UPLVS įvertį. Subjektyvios PL trukmės nuo simptomų atsiradimo į kovariatus netraukėme, norėdami išvengti multikolinearumo problemos, nes ligos trukmė koreliavo su UPLVS įverčiu.

Vertindami pažinimo funkcijų įtaką gyvenimo kokybei sergant ankstyva PL, konstravome tiesinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikytas gyvenimo kokybės įvertis pagal PDQ39, o nepriklausomais – kognityvinių testų rodikliai, UPLVS, HAD, PDSS, ESS, PFS skalių rezultatai. Naudotas laipsniško veiksnių įtraukimo metodas, kol modelyje liko tik reikšmingi kintamieji (kurių reikšmingumas neviršijo 0,05).

Vertindami ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimų dažnį, apskaičiavome imties standartizuotąsias reikšmes ir išskirtimi laikėme lygtį $-1>z>1$ atitinkančias PL sergančiųjų kognityvinių testų kintamųjų vertes, priešingas kontrolinių asmenų Z reikšmės

vektoriaus krypčiai. Apibendrinę atskirų testų rezultatus, nustatėme pacientų, kurių viso testo rezultatų standartizuotos reikšmės atitiko lygtį -1>z>1, skaičių.

Norėdami nustatyti pažinimo funkcijų rodiklius, kurie geriausiai atskiria ankstyva PL sergančiuosius nuo nesergančiųjų, atlikome dvinarės logistinės regresijos analizę ir pagal reikšmingą tikimybių santykį atrinktiems testų rodikliams nubraižėme ROC kreivę (angl. *Receiver operator characteristics*), apibūdinančią jo gebėjimą atskirti sergančiuosius ankstyva PL nuo nesergančiųjų. Tokia pačia metodika nustatėme, kurie pažinimo testų rodikliai geriausiai skiria vienpuse ir generalizuota PL sergančiuosius, įvertinome jų specifiškumą ir jautrumą. Slenkstines vertes gavome maksimizuojant Judeno indeksą (angl.*Youden's index*), kurį apskaičiavome pagal formulę: Judeno indeksas =jautrumas+specifiškumas-1.

Tikėdamiesi didesnio klasifikavimo tikslumo, konstravome dvinarės logistinės regresijos modelį, kuris taikytų bent du skirtingus faktorius rodiklius, - pažinimo funkcijų, nekognityvinių klinikinių simptomų rodiklius ar/ir biologinį žymenį, kurie tarpusavyje nekoreliavo. Naudojome tik tuos rodiklius, kurių plotas po kreive ROC analizės metu viršijo 0,7. Priklausomu kintamuoju laikėme priklausymą PL arba kontrolinei grupei pirmuoju atveju arba generalizuotos arba vienpusės PL pogrupiui antruoju atveju, o nepriklausomais kintamaisiais - kognityvinių testų rezultatus, miego, nuovargio, mieguistumo rodiklius ir TKS pirmuoju atveju, o antruoju – dar ir UPLVS bei RKT Put/NC. Kiekvienam modeliui taikydami *Jack-knife* metodą, įvertinome jautrumą, specifiškumą ir juos atitinkantį Judeno indeksą.

5.3.1. Pasirinkimo reakcijos laiko testo, CRT, rezultatai

CRT testo ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų rezultatai pateikiami 5.3.1-1 lentelėje. Visų vertintų rodiklių reikšmės statistiškai patikimai blogesnės PL grupėje.

5.3.1-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų CRT testo rezultatai (PI 95%)

		Mažiausia vertė	1 kvartilis	Mediana	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	3 kvartilis	Didžiausia vertė	P reikšmė
CRTMecolat	K (n=42)	254,70	288,70	321,88	340,66	68,32	378,83	497,88	**0,001**
	PL (n=115)	333,40	321,06	379,40	409,37	134,64	495,18	873,34	
CRTtocotr	K (n=42)	99,00	99,00	100,00	99,61	0,49	100,00	100,00	**0,001**
	PL (n=115)	98,00	99,00	99,00	99,29	0,71	99,00	100,00	
CRTtointr	K	0,00	0,00	0,00	0,38	0,49	1,00	1,00	**0,005**

	(n=42)								
	PL (n=115)	0,00	0,00	1,00	0,63	0,70	1,00	2,00	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, CRT - pasirinkimo reakcijos laiko testas, PI – pasikliovimo intervalas, K – kontroliniai tiriamieji, N – skaičius, CRTMecolat - CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė, ms, CRTtocotr – CRT teisingų bandymų skaičius, CRTtointr – CRT bendras visų klaidų skaičius

CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė statistiškai reikšmingai buvo ilgesnė PL grupėje nei kontrolinėje grupėje (atitinkamai 409,37±134,64 ms ir 340,66±68,32 ms, p=0,001). CRT vidutinės atsako į stimulą trukmės duomenys reikšmingai nesiskyrė grupuojant pagal išsilavinimą, amžių, profesiją, lytį, nesiskyrė dešiniarankių ir kairiarankių. Nustatėme silpną CRT vidutinės atsako į stimulą trukmės koreliaciją su subjektyviais skundais dėmesio koncentracija (r=-0,215, p=0,015), skundais atmintimi (r=-0,193, p=0,037) bei MMSE įverčiu (r=-0,202, p=0,021). Vidutinė atsako į stimulą trukmė buvo ilgesnė pacientų, kurių PL simptomai pasireiškė dominuojančioje kūno pusėje (atitinkamai 441,16±145,98 ms ir 378,13±115,39 ms, r=-0,235, p=0,007), taip pat ji silpnai, bet reikšmingai koreliavo su motorine būkle pagal UPLVS III poskalės įvertį (r=0,205, p=0,011). CRTMecolat nepriklausė nuo vyraujančio motorinių simptomų tipo – reikšmingai nesiskyrė pacientų, kuriems vyrauja tremoras, ir pacientų, kuriems vyrauja bradikinezė ar rigidiškumas. Šie argumentai patvirtina, kad pasirinkimo reakcijos laikas negali būti vienareikšmiškai tapatinamas su motorinių reakcijų greičiu: tai psichomotorinės reakcijos skaitinė vertė, atspindinti dėmesio koncentracijos ir išlaikymo galimybes.

CRTMecolat reikšmingai koreliavo su bendru PFS (r=0,277, p=0,000), PDSS bendros miego kokybės domeno (r=0,210, p=0,002) bei PDSS nemigos domeno įverčiais (r=-0,221, p=0,025). Vidutinė atsako į stimulą trukmė nekoreliavo su ESS, HAD bendru, depresijos ir nerimo balais.

Norėdami išvengti galimo dopaminerginių vaistų poveikio reakcijos greičiui, išanalizavome negydytų pacientų vidutinę atsako į stimulą trukmę ir nustatėme, kad ji reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės rezultato (atitinkamai 454,28±133,56 ms ir 340,66±68,32 ms, p=0,000) ir atvirkščiai koreliavo su PL trukme (laiku nuo simptomų atsiradimo, r=-0,302, p=0,001) bei PL stadija pagal Hoehn-Yahr (R=-0,290, p=0,009). PL sergantys asmenys atliko mažiau teisingų bandymų ir daugiau klydo nei kontrolinės grupės asmenys**.**

Norėdami nustatyti, kaip CRT testo rodikliai susiję su priklausomybe PL grupei, atlikome dispersinę analizę, kurios rezultatai pateikti 5.3.1-2 lentelėje. Visi rezultatai statistiškai reikšmingi. Stipriausiai su priklausomybe PL grupei susijusi buvo pasirinkimo reakcijos

vidutinė atsako į stimulą trukmė, kiti rodikliai silpniau, tačiau, apskritai, ryšys nebuvo stiprus (CRTMecolat Eta=0,246).

5.3.1-2 lentelė. CRT testo rodiklių ryšio su priklausomybe ankstyva PL sergančiųjų arba kontrolinių tiriamųjų kontrolinei grupei regresinės analizės rezultatai

	Eta	Eta²	F	(df)	p
CRTMecolat * Tiriamųjų grupės	0,246	0,060	9,971	1;155	**0,002**
CRTtocotr * Tiriamųjų grupės	0,213	0,045	7,350	1;155	**0,007**
CRTtointr * Tiriamųjų grupės	0,170	0,029	4,615	1;155	**0,033**

Paaiškinimai: CRT– pasirinkimo reakcijos laiko testas, PL – Parkinsono liga, CRTMecolat - CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė, ms, CRTtocotr – CRT teisingų bandymų skaičius, CRTtointr – CRT bendras visų klaidų skaičius, Eta – Eta koeficientas, Eta² – Eta apibrėžtumo koecientas, F- stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius, p - reikšmingumo lygmuo

Nustatėme silpną atvirkščią koreliaciją tarp vidutinės atsako į stimulą trukmės ir bendro visų (pasirinkimo ir techninių) klaidų skaičiaus (r=-0,226, p<0,05), tačiau koreliacija tarp vidutinės atsako į stimulą trukmės ir teisingų bandymų skaičiaus nebuvo reikšminga.

Nors CRT rodikliai nekoreliavo su mieguistumu, mokymosi trukme ir amžiumi, tačiau kitų testų rezultatai buvo susiję su šiais rodikliais. Visų testų rezultatai koreliavo su nuovargiu pagal PFS. Todėl, norėdami nustatyti pažinimo funkcijų sutrikimus ankstyvoje PL stadijoje, nepriklausančius nuo demografinių rodiklių bei mieguistumo ir nuovargio, vienpuse PL sergančiųjų visų testų rezultatų porinius palyginimus atlikome stratifikuodami nuovargiui pagal PFS, mieguistumui pagal ESS, amžiui ir mokymosi trukmei. Taigi, lyginome vienpuse PL sergančiųjų pogrupio CRT rezultatus su kontroline grupe bei generalizuotos PL pogrupiu, išvengdami nuovargio, mieguistumo, amžiaus ir mokymosi trukmės galimos įtakos (stratifikavimo reikšmingumo lygmuo p<0,01). Palyginimo rezultatai pateikti 5.3.1-3 lentelėje.

5.3.1-3 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų CRT testo rezultatų porinis palyginimas (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	N	V	SN	P*	P**
CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė, ms	vienpusė PL	71	401,94	129,33	**0,001**	
	negydyta vienpusė PL	42	445,80	137,93	**0,000**	
	generalizuota PL	44	435,02	117,32		0,170
CRT bendras teisingų atsakymų skaičius	vienpusė PL	71	99,14	0,74	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	99,05	0,73	**0,000**	
	generalizuota PL	44	99,55	0,59		**0,002**
CRT bendras visų klaidų skaičius	vienpusė PL	71	0,77	0,79	**0,001**	
	negydyta vienpusė PL	42	0,86	0,78	**0,001**	
	generalizuota PL	44	0,41	0,50		**0,003**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, CRT - pasirinkimo reakcijos laiko testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis
* p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroliniais tiriamaisiais, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą
** p reikšmė gauta lyginant generalizuota ankstyva PL sergančius su vienpusės PL grupės pacientais, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

Ankstyviausioje PL stadijoje visų pasirinkimo reakcijos laiko testo rodiklių rezultatai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinių tiriamųjų: nustatėme, kad šio pogrupio asmenų CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė buvo ilgesnė, teisingų atsakymų mažiau. Pastebimi analogiški, tik dar ženklesni skirtumai tarp vienpuse negydyta PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų; jų CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė buvo didesnė negu bendra visos vienpusės pacientų grupės (atitinkamai, 445,80±137,93 ir 401,94±129,33, p=0,001) ir netgi viršijo generalizuota ankstyva PL sergančiųjų rezultatą (435,02±117,320), tik pastarasis skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens (p=0,201), net ir atlikus imčių sulyginimą (angl.*BOOTSTRAP*). Šis pastebėjimas leido daryti prielaidą, kad PL gydymui skiriami vaistai gerina vidutinę pasirinkimo reakcijos atsako trukmę. Negydyta vienpuse PL sergančiųjų vidutinis klaidų skaičius didesnis, tačiau rezultatas nėra normaliojo pasiskirstymo, nors hipotezė apie vidurkių lygybę tarp grupių ir atmesta. Negydyta vienpuse PL sergantieji šiek tiek rečiau teisingai pasirinko rodyklės kryptį negu kontroliniai tiriamieji. Vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių pacientų teisingų atsakymų ir klaidų skaičius reikšmingai skyrėsi, tačiau skirtumo kryptis buvo netikėta: vienpuse PL sergantieji rečiau teisingai pasirinko ir padarė daugiau užduoties atlikimo bei techninių klaidų nei generalizuotos PL pogrupio asmenys. Abu PL pogrupiai skyrėsi pagal lytį, tačiau moterų ir vyrų CRT rezultatai reikšmingai nesiskyrė.

Patikrinome šiuos dėmesio tyrimo duomenis palyginę CRT rezultatus tarp skirtingų PL stadijų tiriamųjų. Palyginimo rezultatai pateikti 5.3.1-4 lentelėje, atlikus imčių sulyginimą. CRT vidutinis atsako į stimulą laikas, didėjant PL stadijai, turėjo ilgėjimo tendenciją, tačiau skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens, ką ir pastebėjome anksčiau lygindami vienpusės ir generalizuotos PL pogrupius. Teisingų bandymų skaičius buvo mažesnis sergančiųjų 1.0 ir 1.5 stadijos PL, o 2.0 stadijos pacientų geresnis, o klaidų pasiskirstymas atvirkštinis: daugiausiai klydo 1.5 stadijos PL sergantieji, o 2.0 stadijos pacientų klaidų skaičius buvo mažiausias; nors skirtumas tarp klaidų buvo reikšmingas, bet pasikliauti rezultatais negalime, nes 2.0 stadijos pacientų klaidų standartinis nuokrypis viršijo vidurkį. Kadangi abu PL pogrupiai skyrėsi pagal vaistų PL gydyti vartojimą, pastarasis pastebėjimas sustiprino prielaidą, kad PL gydyti skiriami vaistai gali veikti pasirinkimo reakcijos ne tik kiekybinius,

tačiau ir kokybinius aspektus. Hipotezės apie CRT rodiklių ryšį su vaistų PL gydyti vartojimo rodikliais tikrinimo rezultatai pateikti 5.6. skyriuje.

5.3.1-4 lentelė. Skirtingų PL stadijų tiriamųjų CRT testo rezultatų palyginimas (95% PI)

PL stadija pagal Hoehn-Yahr		CRT vidutinis laikas iki atsako į stimulą	CRT visi teisingi bandymai	CRT visos klaidos
1	Vidurkis	401,94	99,14	0,77
	Tiriamųjų skaičius	71	71	71
	Standartinis nuokrypis	129,33	0,74	0,79
	Mažiausia vertė	333,40	98,00	0,00
	Didžiausia vertė	773,34	100,00	2,00
1.5	Vidurkis	421,00	99,15	0,85
	Tiriamųjų skaičius	13	13	13
	Standartinis nuokrypis	131,41	0,38	0,38
	Mažiausia vertė	318,00	99,00	0,00
	Didžiausia vertė	697,61	100,00	1,00
2	Vidurkis	440,90	99,71	0,23
	Tiriamųjų skaičius	31	31	31
	Standartinis nuokrypis	112,69	0,59	0,43
	Mažiausia vertė	298,95	98,00	0,00
	Didžiausia vertė	873,34	100,00	1,00
p reikšmė		0,090	**0,001***	**0,001***

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, PI – pasikliovimo intervalas
*p reikšmė, gauta lyginant grupes pagal PL stadiją

Norėdami nustatyti ligos progresavimo įtaką budrumui, dėmesio intensyvumui ir psichomotorinės reakcijos greičiui, atlikome CRT testo rodiklių regresinę analizę, kur priklausomu kintamuoju pasirinkome CRT rodiklį, o nepriklausomais – UPLVS įvertį ir PL stadiją pagal Hoehn-Yahr skalę. Regresijos koeficientai ir ANOVA analizės rezultatai pateikti 5.3.1-5 lentelėje. Bendro teisingų atsakymų skaičius ir klaidų skaičiaus priklausomybė nuo PL sunkumo buvo vidutinio stiprumo ir reikšminga (regresijos koeficientas R, atitinkamai, -0,320 ir 0,333), o pasirinkimo reakcijos vidutinis laikas nuo PL sunkumo reikšmingai nepriklausė. PL stadijos įtaką šiems rodikliams apibrėžiantis determinacijos koeficientas R^2 prognozuojant bendrą klaidų skaičių buvo 0,102, o prognozuojant teisingų atsakymų skaičių – 0,111, t.y., 95% tikimybe galėtų paaiškinti tik 10,2% klaidų ir 11% teisingų atsakymų verčių sklaidos. Šios analizės rezultatus apibendrindami, galime teigti, kad psichomotorinės pasirinkimo reakcijos greitis sutrinka jau pradinėje motorinėje PL stadijoje, tačiau UPLVS skale išreikštas ligos sunkumas ir tolesnis ankstyvos ligos progresavimas į motorinių simptomų generalizaciją nėra jį lemiantis veiksnys. Dėmesio kokybė ir pasirinkimo reakcijos realizavimas vidutiniškai susiję su PL stadija, tačiau šio ryšio kryptis verčia ieškoti kitų su PL stadija asocijuotų veiksnių.

5.3.1-5 lentelė. CRT testo rodiklių ryšio su PL sunkumu, įvertintu UPLVS ir Hoehn-Yahr skalėmis, regresinės analizės rezultatai

	R	R^2	Eta	Eta^2	F	(df)	P
CRTMecolat * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	0,156	0,024	0,156	0,024	1,402	2;114	0,250
CRTtocotr * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	0,333	0,111	0,354	0,126	8,042	2;114	**0,001***
CRTtocointr * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	-0,320	0,102	0,355	0,126	3,577	2;114	**0,001***

Paaiškinimai: CRT– pasirinkimo reakcijos laiko testas, PL – Parkinsono liga, CRTMecolat - CRT vidutinė atsako į stimulą trukmė, ms, CRTtocotr – CRT teisingų bandymų skaičius, CRTtointr – CRT bendras visų klaidų skaičius, R – daugialypės regresijos koeficientas, R^2 – determinacijos koeficientas, Eta – Eta koeficientas, Eta^2 – Eta apibrėžtumo koecientas, F - stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius,

*p - reikšmingumo lygmuo, kai p<0,01

Analizuodami CRT rezultatų ryšį su kitų testų kintamaisiais, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus, kontroliniais kintamaisiais pasirinkę mokymosi trukmę, bendrą nuovargio įvertį pagal PFS ir bendrą mieguistumo įvertį pagal ESS. Pastebėjome, kad CRTMecolat stipriai koreliavo su elgesio strategiją ir atmintį vertinančio OTS testo rezultatais: ilgesnis vidutinis latencijos laikas buvo susijęs su mažesniu užduočių, kurias pavyko išspręsti pirmu bandymu (r=-0,538, p=0,000) ir su didesniu vidutiniu mėginimų skaičiumi iki sėkmės (r=0,522, p=0,000). CRTMecolat taip pat koreliavo ir su darbinės erdvinės atminties testo SWM klaidų skaičiumi (r=0,409, p=0,000) bei erdvinės regimosios orientacijos testo SRM teisingų atsakymų skaičiumi (r=-0,349, p=0,000), taip pat su vizualinio dėmesio stimulų blokavimo rodikliais – RVP latencijos laiku (r=0,387, p=0,000) ir klaidingo avarinio signalo (r=0,391, p=0,000) tikimybe. CRTtocotr reikšmingai koreliavo tik su teisingai įvardintų objektų skaičiumi GNT testo metu (r=0,268, p=0,004) ir su SWM vidutiniu laiku iki paskutinio pasirinkimo 6 pakopoje (r=0,202, p=0,030). Tirdami pasirinkimo reakcijos laiko ryšį su erdvine dėmesio apimtimis, nustatėme tik CRTMecolat silpnos atvirkščios koreliacijos su SSP testo ilgiausia teisingai atkartota seka tendenciją (r=-0,183, p=0,050). Šio ryšio analizė patvirtina, kad budrumas ir dėmesio apimtis yra savarankiški procesai, o juos atspindinčių testų derinys racionalus ir nedubliuoja vienas kito rezultatų.

5.3.2. Greito regimosios informacijos apdorojimo testo, RVP, rezultatai

RVP testas reikalavo ypatingos dėmesio koncentracijos. Tiriamųjų grupėje jį atliko visi asmenys, nors nei vienas nenurodė visų 27 užduoties metu demonstruotų sekų, taip pat nei vienas teisingai neatmetė visų 270 klaidingų sekų. PL pacientų ir kontrolinės grupės asmenų RVP svarbiausių rodiklių rezultatus pateikiame 5.3.2-1 lentelėje. Neapdoroti RVP testo blokų A ir B rezultatai tarp PL ir kontrolinės grupės asmenų reikšmingai nesiskyrė, tačiau išsami

apibendrinta rezultatų analizė atskleidė skirtumus. Pacientų vidutinis latencijos laikas buvo didesnis nei kontrolinių asmenų: atitinkamai, 493,57±191,64 ms (svyravo nuo 388,23 ms iki 1024,00 ms) ir 393,32±79,50 ms (svyravo nuo 303,20 ms iki 592,22 ms), p=0,000. PL sergantieji teisingai atpažino mažiau sekų (svyravo nuo 2 iki 24, mediana 15), nei kontroliniai asmenys (svyravo nuo 12 iki 26, mediana 23, p=0,000). Pacientų teisingo atsakymo tikimybė buvo mažesnė nei kontrolinių asmenų. Sergančiųjų PL klaidingo avarinio signalo tikimybė ir bendras jų skaičius didesnis nei kontrolinių tiriamųjų, vidurkių skirtumas buvo reikšmingas, tačiau standartinis nuokrypis viršijo vidurkį, taigi, gautu rezultatu pasikliauti negalime. PL grupės tiriamieji atmetė mažesnį skaičių klaidingų sekų ir daugiau sekų abiejose testo pakopose praleido, lyginant jų rezultatus su kontrolinių asmenų.

5.3.2-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų RVP testo rezultatai (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	P reikšmė
RVP A bloko rezultatas	PL	115	0,85	0,17	0,456
	Kontrolinė grupė	42	0,88	0,25	
RVP B bloko rezultatas	PL	115	0,82	0,28	0,482
	Kontrolinė grupė	42	0,86	0,31	
RVP vidutinis latencijos laikas, ms	PL	115	493,57	191,64	**0,000***
	Kontrolinė grupė	42	393,32	79,50	
RVP klaidingo signalo tikimybė	PL	115	0,01	0,03	**0,002****
	Kontrolinė grupė	42	0,00	0,00	
RVP teisingo atsakymo tikimybė	PL	115	0,52	0,27	**0,000***
	Kontrolinė grupė	42	0,79	0,20	
RVP testo teisingai atmestos sekos	PL	115	242,17	15,24	**0,000***
	Kontrolinė grupė	42	258,29	12,38	
RVP klaidingų avarinių signalų skaičius	PL	115	2,83	7,05	**0,015*****
	Kontrolinė grupė	42	1,05	1,90	
RVP teisingai atpažintų sekų skaičius	PL	115	14,13	7,18	**0,000***
	Kontrolinė grupė	42	20,90	5,55	
RVP praleistų sekų skaičius	PL	115	12,85	7,15	**0,000***
	Kontrolinė grupė	42	5,90	5,50	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, RVP – greitos regimosios informacijos apdorojimo testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, *p – reikšmingumo lygmuo < 0,001, **p – reikšmingumo lygmuo <0,01, ***p – reikšmingumo lygmuo <0,05

Stebimi rezultatų skirtumai leidžia teigti, kad ankstyvos PL metu greitas regos stimulų apdorojimas ir diskriminavimas yra blogesnės kokybės nei nesergant PL. Sergančiųjų PL psichomotorinės reakcijos greitis mažesnis (laikas iki reakcijos į stimulą didesnis).

RVP testo rodiklių ryšio su priklausomybe PL grupei dispersinės analizės rezultatai pateikti 5.3.2-2 lentelėje. Visi rezultatai statistiškai reikšmingi. Didžiausią įtaką priklausomybė PL grupei turėjo RVP testo teisingai atmestų sekų skaičiui RVPtocor (Eta koeficientas=0,443), vidutinio stiprumo įtaka stebėta ir teisingo atsakymo tikimybei RVPprhit, praleistų sekų

skaičiui RVPtomis ir teisingai atpažintų sekų skaičiui RVPtohit. Įvertinę stebėtas Fišerio statistikos reikšmes ir Eta koeficientus, galime teigti, kad tiriamųjų Parkinsono liga reikšmingai susijusi su RVP testo svarbiausiais kokybiniais rodikliais - teisingai atmestų sekų, teisingai atpažintų sekų ir praleistų sekų skaičiumi, taip pat reikšmingai susijusi su su vidutiniu latencijos laiku, tačiau determinacijos laipsnis nedidelis (apibrėžtumo koeficientai neviršija 0,2). Klaidingų avarinių signalų skaičiaus reikšmingo ryšio su PL nenustatėme.

5.3.2-2 lentelė. RVP testo rodiklių ryšio su priklausomybe ankstyva PL sergančiųjų arba kontrolinių tiriamųjų kontrolinei grupei regresinės analizės rezultatai

	Eta	Eta²	F	(df)	p
RVPtocor * Tiriamųjų grupės	0,443	0,196	37,805	1;155	**0,000**
RVPprhit * Tiriamųjų grupės	0,422	0,178	33,639	1;155	**0,000**
RVPtomis * Tiriamųjų grupės	0,417	0,174	32,600	1;155	**0,000**
RVPtohit * Tiriamųjų grupės	0,406	0,165	30,655	1;155	**0,000**
RVPMelat * Tiriamųjų grupės	0,255	0,065	10,779	1;155	**0,001**
RVPprfal * Tiriamųjų grupės	0,159	0,025	4,021	1;155	**0,047**
RVPtofal * Tiriamųjų grupės	0,128	0,016	2,595	1;155	0,109

Paaiškinimai: RVP– greito regimosios informacijos perdirbimo testas, PL – Parkinsono liga, Eta – Eta koeficientas, Eta² – Eta apibrėžtumo koecientas, F - stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius, p - reikšmingumo lygmuo, RVPtocor - RVP testo teisingai atmestų sekų skaičius, RVPprhit – RVP teisingo atsakymo tikimybė, RVPtomis – RVP praleistų sekų skaičius, RVPtohit – RVP teisingai atpažintų sekų skaičius

Ištyrę RVP rezultatų ir demografinių rodiklių ryšį, nustatėme, kad RVP rezultatai buvo vidutiniškai susiję su tiriamųjų amžiumi ir mokymosi trukme. Ilgesnis RVP vidutinis latencijos laikas buvo susijęs su vyresniu amžiumi (RVPmelat ir amžiaus koreliacijos koeficientas r=0,352, p=0,000), o didesnis RVP bendras teisingų atsakymų skaičius - su ilgesne mokymosi trukme (RVPtocor ir mokymosi trukmės koreliacijos koeficientas r=0,236, p=0,009), tačiau nenustatėme jokių reikšmingų kitų RVP rodiklių sąsajų su šiais demografiniais veiksniais.

RVP rezultatai skyrėsi tarp abiejų lyčių PL sergančiųjų ir kontrolinių tiriamųjų grupėse. PL sergantys vyrai reikšmingai daugiau teisingai atmetė sekų negu moterys (RVPtocor, atitinkamai, 246,22±14,43 ir 238,47±15,12, p=0,006). PL grupės vyrų RVP teisingai atpažintų sekų skaičius buvo didesnis nei moterų (atitinkamai, 15,23±7,07 ir 13,12±7,19, p=0,114), o praleistų sekų skaičius mažesnis (atitinkamai, 11,76±7,06 ir 13,85±7,13, p=0,118), tačiau pastarieji skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Panašios tendencijos stebėtos ir kontrolinių tiriamųjų grupėje, tačiau RVP rezultatų skirtumai tarp lyčių taip pat nepasiekė reikšmingumo lygmens <0,5: vyrų ir moterų, atitinkamai, RVPtocor 260,35±11,61

ir 256,41±13,02 (p=0,309), RVPtohit 21,90±5,04 ir 20,00±5,94 (p=0,273), RVPtomis 4,80±4,74 ir 6,90±6,03 (p=0,214).

RVPtohit neigiamai koreliavo su subjektyviais skundais nuovargiu (Spirmano rho=-0,208, p=0,026), bet nenustatėme kitų RVP rodiklių ryšio su subjektyviais skundais nuovargiu. Tiriamųjų, kurie skundėsi atgaivos po miego stoka, ir tų, kurie tokių skundų nenurodė, nei vienas RVP rodiklis nesiskyrė, tačiau skyrėsi turinčių ir neturinčių skundų atmintimi RVPMelat rezultatas: pacientai, kurie skundėsi atminties sutrikimu (N=49; 42,6%) vidutiniškai ilgiau užtruko iki atsako į stimulą (536,81±209,20 ms) nei tie, kurie atminties sutrikimu nesiskundė (N=66; 57,4%; 461,46±172,17 ms, p=0,036).

RVP testo rodiklių ir nekognityvinių klinikinių simptomų ryšio tyrimo rezultatai pateikti 5.3.2-3 ir 5.3.2-4 lentelėse. Nustatėme, kad visi greito regimosios informacijos apdorojimo rodikliai buvo reikšmingai susiję su depresijos įverčiu pagal HADD: pacientų, kurių depresijos įvertis buvo didesnis, RVP vidutinis latencijos laikas buvo ilgesnis, teisingo atsakymo tikimybė mažesnė, klaidingų avarinių signalų ir praleistų sekų skaičius didesnis. Bendras didesnis HAD skalės įvertis buvo susijęs su ilgesniu latencijos laiku ir didesniu klaidingų avarinių signalų skaičiumi. Pacientų, kurie savo nuovargį pagal PFS vertino didesniu balų skaičiumi, vidutinis latencijos laikas buvo ilgesnis, tačiau kiti RVP rodikliai reikšmingai nekoreliavo. RVPMelat ryšys su mieguistumu buvo silpnas, tačiau reikšmingas ir logiškas: didesnį mieguistumą nurodžiusių pacientų latencijos laikas buvo ilgesnis.

5.3.2-3 lentelė. PL sergančiųjų RVP testo rezultatų ryšys su nerimu, depresija, mieguistumu ir nuovargiu

		HAD	HADD	HADN	ESS	PFS
RVPMelat	r	**0,484****	**0,528****	**0,390****	**0,244****	**0,426****
	p	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,009**	**0,000**
RVPprhit	r	-0,174	**-0,270****	-0,079	-0,177	-0,131
	p	0,063	**0,004**	0,403	0,058	0,162
RVPtomis	r	0,176	**0,271****	0,081	0,175	0,133
	p	0,060	**0,003**	0,392	0,061	0,156
RVPprfal	r	**0,224***	**0,264****	0,120	-0,041	0,011
	p	**0,016**	**0,004**	0,202	0,660	0,906

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, RVP – greito regimosios informacijos apdorojimo testas, r – koreliacijos koeficientas, p - p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, RVPMelat – RVP vidutinis latencijos laikas, RVPprhit – RVP teisingo atsakymo tikimybė, RVPtomis – RVP praleistų sekų skaičius, RVPprfal – RVP klaidingo avarinio signalo tikimybė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalės bendras įvertis, balais, HADD – HAD depresijos įvertis, balais, HADN – HAD nerimo įvertis balais, ESS – Epvorto mieguistumo skalės įvertis balais, PFS – PL nuovargio skalės įvertis balais, *koreliacija, kai p<0,05, **koreliacija, kai p<0,01

Nenustatėme stipraus RVP rezultatų ryšio su miego kokybe pagal PDSS, tačiau pastebėjome keletą reikšmingų koreliacijų: ilgesnis latencijos laikas RVPMelat buvo susijęs su blogesne miego kokybe (t.y., mažesniu PDSS įverčiu), sunkesniais su miegu susijusiais motoriniais

simptomais, neramumu, atgaivos po miego stoka. Mažesnė RVP teisingo atsakymo tikimybė bei didesnis praleistų sekų skaičius koreliavo su sunkesne nemiga ir neramumu, o klaidingo avarinio signalo tikimybė buvo susijusi su atgaivos po miego stoka.

5.3.2-4 lentelė. PL sergančiųjų RVP testo rezultatų ryšys su miego kokybe pagal PDSS

		PDSS bendras	PDSS bendra miego kokybė	PDSS nemiga	PDSS neramumas	PDSS psichozė	PDSS nikturija	PDSS motoriniai simptomai	PDSS atgaiva po miego	PDSS miegistumas
RVP Melat	r	**-0,266****	-0,154	-0,055	**-0,293****	-0,052	0,170	**-0,476****	**-0,287****	-0,030
	p	**0,004**	0,101	0,556	**0,002**	0,582	0,069	**0,000**	**0,002**	0,749
RVP prhit	r	0,062	0,147	**0,205***	**0,198***	0,143	-0,094	0,006	0,084	0,020
	p	0,514	0,116	**0,028**	**0,034**	0,127	0,317	0,952	0,372	0,836
RVP tomis	r	-0,063	-0,146	**-0,206***	**-0,199***	-0,147	0,092	-0,009	-0,084	-0,018
	p	0,504	0,118	**0,027**	**0,033**	0,117	0,330	0,926	0,371	0,847
RVP prfal	r	0,128	0,159	0,142	0,033	0,168	0,055	-0,085	**0,343****	0,158
	p	0,174	0,090	0,129	0,722	0,073	0,562	0,366	**0,000**	0,091

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, RVP – greito regimosios informacijos apdorojimo testas, PDSS – PL miego kokybės skalė, r – koreliacijos koeficientas, p - p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, RVPMelat – RVP vidutinis latencijos laikas, RVPprhit – RVP teisingo atsakymo tikimybė, RVPtomis – RVP praleistų sekų skaičius, RVPprfal – RVP klaidingo avarinio signalo tikimybė, *koreliacija, kai p<0,05. **koreliacija, kai p<0,01

Vertindami greito regimosios informacijos perdirbimo rodiklių ryšius su PL apibūdinančiais rodikliais, nustatėme, kad nei vienas rodiklis reikšmingai nekoreliavo su PL trukme nuo subjektyvių simptomų atsiradimo ir diagnozės nustatymo, taip pat statistiškai patikimai nesiskyrė skirtingų stadijų PL metu. Nei vienas iš RVP rodiklių nekoreliavo su Švabo Inglando savarankiškumo skalės įverčiu. RVP rezultatų koreliacija su PL pacientų funkcinės būklės įverčiais pagal UPLVS pateikta 5.3.2-5 lentelėje. Dauguma RVP rodiklių (RVPMelat, RVPtocor, RVPtohit, RVPprhit, RVPtomis) reikšmingai neigiamai koreliavo su bendru UPLVS įverčiu, kasdienės veiklos poskale (UPLVS II) ir motorine būkle (UPLVS III). Tai leidžia daryti išvadą, kad vizualinio dėmesio koncentracijos ir pastovumo sutrikimas turi ryšį su bendru PL sunkumu ir ligai sunkėjant, blogėja. Su kognityvine ir nuotaikos poskale (UPLVS I) koreliavo bendras klaidingų signalų skaičius RVPtofal ir laikas iki teisingo atsakymo RVPMelat. Pacientų, kuriems vyravo tremoras ar bradikinezė bei rigidiškumas, RVP rezultatai reikšmingai nesiskyrė. Su motorinių simptomų vyravimu dominantinėje pusėje buvo susijęs tik bendras klaidingų avarinių signalų skaičius RVPtofal.

5.3.2-5 lentelė. RVP testo ir PL sunkumo ryšio tyrimo rezultatai

		RVPMelat	**RVPtocor**	**RVPtohit**	**RVPprhit**	**RVPtomis**	**RVPtofal**
Švabo Inglando skalės įvertis	r	-0,144	0,173	0,146	0,146	-0,149	-0,167
	p	0,125	0,065	0,118	0,118	0,113	0,074

UPLVS bendras	r	**0,292****	**-0,296****	**-0,329****	**-0,329****	**0,330****	-0,091
	p	**0,002**	**0,001**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	0,331
UPLVS I	r	**0,255****	0,005	-0,057	-0,057	0,059	**-0,409****
	p	**0,006**	0,957	0,542	0,542	0,530	**0,000**
UPLVS II	r	**0,379****	**-0,272****	**-,237***	**-0,237***	**0,239***	-0,144
	p	**0,000**	**0,003**	**0,011**	**0,011**	**0,010**	0,125
UPLVS III	r	**0,217***	**-0,265****	**-0,310****	**-0,310****	**0,311****	-0,044
	p	**0,020**	**0,004**	**0,001**	0,001	0,001	0,638
UPLVS IV	r	-0,052	**0,202***	0,159	0,159	-0,159	**-0,198***
	p	0,585	**0,030**	0,089	0,089	0,089	**0,034**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, RVP - greito regimosios informacijos perdirbimo testas, r – koreliacijos koeficientas, p - p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, UPLVS bendras – Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės bendras rezultatas, balais, UPLVS I – UPLVS kognityvinės poskalės rezultatas, balais , UPLVS II – UPLVS kasdienio gyvenimo veiklos poskalės rezultatas, balais , UPLVS III – UPLVS motorinės poskalės rezultatas, balais, UPLVS IV – UPLVS komplikacijų poskalės rezultatas, balais, RVPMelat – RVP vidutinis latencijos laikas, RVPtocor - RVP teisingai atmestų sekų skaičius, RVPprhit – RVP teisingo atsakymo tikimybė, RVPtomis – RVP praleistų sekų skaičius, RVPtohit – RVP teisingai atpažintų sekų skaičius, *koreliacija, kai p<0,05, **koreliacija, kai p<0,01

Vienpusės PL pogrupio RVP testo rezultatai. Vienpuse PL sergančiųjų RVP testo rezultatų, sulyginus juos pagal amžiaus, išsilavinimo trukmės, nuovargio ir mieguistumo įtaką, porinis palyginimas su kontroline grupe ir kitais PL pogrupiais pateiktas 5.3.2-6 lentelėje.

5.3.2-6 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų RVP testo rezultatų porinis palyginimas (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	**N**	**Vidurkis**	**Standartinis nuokrypis**	**P reikšmė**	**P reikšmė**
RVP A bloko rezultatas	vienpusė PL	71	0,87	0,21	0,413	
	negydyta vienpusė PL	42	0,80	0,27	0,162	
	generalizuota PL	44	0,84	0,06		0,404
RVP B bloko rezultatas	vienpusė PL	71	0,85	0,34	0,863	
	negydyta vienpusė PL	42	0,74	0,43	0,312	
	generalizuota PL	44	0,81	0,09		**0,001****
RVP vidutinis latencijos laikas, ms	vienpusė PL	71	452,15	166,46	**0,013****	
	negydyta vienpusė PL	42	462,90	196,24	**0,038****	
	generalizuota PL	44	560,39	211,79		**0,005****
RVP klaidingo signalo tikimybė	vienpusė PL	71	0,01	0,03	**0,005****	
	negydyta vienpusė PL	42	0,02	0,04	**0,014****	
	generalizuota PL	44	0,01	0,01		0,073
RVP teisingo atsakymo tikimybė	vienpusė PL	71	0,56	0,26	**0,000***	
	negydyta vienpusė PL	42	0,51	0,27	**0,000***	
	generalizuota PL	44	0,46	0,27		0,061
RVP teisingai atmestos sekos	vienpusė PL	71	243,62	15,67	**0,000***	
	negydyta vienpusė PL	42	238,98	16,32	**0,000***	
	generalizuota PL	44	239,84	14,40		0,197
RVP klaidingų signalų skaičius	vienpusė PL	71	3,66	8,58	**0,016****	
	negydyta vienpusė PL	42	4,81	10,98	**0,034****	
	generalizuota PL	44	1,48	2,97		0,053
RVP teisingai atpažintų sekų skaičius	vienpusė PL	71	15,11	6,95	**0,000***	
	negydyta vienpusė PL	42	13,67	7,43	**0,000***	
	generalizuota PL	44	12,55	7,34		0,062
RVP praleistų sekų skaičius	vienpusė PL	71	11,86	6,89	**0,000***	
	negydyta vienpusė PL	42	13,29	7,34	**0,000***	
	generalizuota PL	44	14,45	7,34		0,058

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, RVP - greito regimosios informacijos perdirbimo testas, N – skaičius

*koreliacija, kai p<0,001, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus amžių, mokymosi trukmę, nuovargį pagal PFS, mieguistumą pagal ESS
**koreliacija, kai p<0,05, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus amžių, mokymosi trukmę, nuovargį pagal PFS, mieguistumą pagal ESS

Visų sergančiųjų vienpuse PL ir negydytos vienpusės PL pogrupio tiriamųjų, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, regos stimulo išskyrimą atspindintis RVP vidutinis latencijos laikas (RVPMelat) buvo ilgesnis nei kontrolinių asmenų ir ligai generalizuojantis reikšmingai ilgėjo. Negydytų pacientų RVPMelat buvo ilgesnis, teisingų atsakymų skaičius RVPtohit ir teisingo pasirinkimo tikimybė RVPprhit mažesnė, praleistų sekų skaičius RVPtomis didesnis negu kontrolinių tiriamųjų. Ypač skyrėsi klaidingų avarinių signalų RVPtofal skaičius. Generalizuotos PL pacientai sudėtingesnės pakopos B užduotis atliko blogiau negu vienpusius motorinius simptomus patiriantys tiriamieji.

Gauti rezultatai rodo, kad jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje operatyvus regimosios informacijos apdorojimas, reikšmingų stimulų išskyrimas ir nereikšmingų stimulų atranka bei blokavimas sutrinka. PL progresuojant, lėtėja psichomotorinės reakcijos ir sumažėja dėmesio pastovumas - sudėtingesnių užduočių metu generalizuota PL sergančiųjų dėmesys išsenka greičiau nei asmenų, kurių ligos motoriniai simptomai pasireiškia vienoje kūno pusėje.

RVP testo rodiklių priklausomybės nuo PL sunkumo, įvertinto pagal UPLVS ir Hoehn-Yahr skales, regresinės analizės rezultatai pateikti 5.3.2-7 lentelėje daugialypės regresijos koeficiento R didėjimo tvarka.

5.3.2-7 lentelė. RVP testo rodiklių ryšio su PL sunkumu, įvertintu UPLVS ir Hoehn-Yahr skalėmis, regresinės analizės rezultatai

	R	R^2	ETA	ETA^2	F	(DF)	P
RVP teisingai atmestos sekos, RVPtocor * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	-0,047	0,002	0,242	0,058	3,471	1;156	**0,034***
RVP vidutinis latencijos laikas, ms, RVPMelat * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	0,261	0,068	0,276	0,076	4,607	1;156	**0,012***
RVP klaidingų avarinių signalų skaičius * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	0,142	0,020	0,151	0,023	1,313	1;156	0,273
RVP klaidingo avarinio signalo tikimybė * PL stadija pagal Hoehn-Yahr.UPLVS	0,128	0,016	0,144	0,021	1,185	1;156	0,309
RVP praleistų sekų skaičius, RVPtomis * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	0,094	0,009	0,290	0,084	5,156	1;156	**0,007****
RVP teisingo atsakymo tikimybė, RVPprhit * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	-0,093	0,009	0,287	0,082	5,012	1;156	**0,008****
RVP teisingai atpažintų sekų skaičius, RVPtohit * PL stadija pagal Hoehn-Yahr/UPLVS	-0,091	0,008	0,288	0,083	5,059	1;156	**0,008****

Paaiškinimai: RVP– greito regos stimulų apdorojimo testas, PL – Parkinsono liga, R – daugialypės regresijos koeficientas, R^2 - determinacijos koeficientas, Eta – Eta koeficientas, Eta^2 – Eta apibrėžtumo koecientas, F - stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius, *p - reikšmingumo lygmuo <0,05, ** p - reikšmingumo lygmuo <0,01

Nustatėme reikšmingą priklausomybę tarp RVPMelat ir PL stadijos, tačiau determinacijos koeficientas mažas (R^2=0,068), taigi, regos stimulų apdorojimo greitis priklauso nuo PL progresavimo, tačiau PL stadija sąlygoja nedidelę dalį (6,8%) RVPMelat reikšmių sklaidos, kol šios įeina į 95% PI. Ligai generalizuojantis, daugėja klaidų ir mažėja teisingų atsakymų, tačiau pats ligos progresavimas šių rodiklių sklaidos paaiškinti negali. Ryšys tarp PL stadijos ir klaidingų avarinių signalų nebuvo reikšmingas.

Remiantis gautais rezultatais, regos stimulų išskyrimo ir nereikšmingų stimulų blokavimo gebėjimas, dėmesio pastovumas ir budrumas PL atsiranda motorinės PL pradžioje, yra susiję su PL simptomų generalizacija ir ligai progresuojant sunkėja. Psichomotorinių reakcijų greitis silpnai, tačiau reikšmingai priklauso nuo ligos progresavimo, bet kokybinio dėmesio sutrikimo negalime paaiškinti vien tik PL nekognityvinių simptomų progresavimu, todėl turime pagrindo teigti, kad tai yra savarankiškas ankstyvos PL klinikinis simptomas.

RVP testo rezultatų ryšys su kitais CANTAB testų rodikliais. Analizuodami RVP rezultatų ryšį su kitų testų kintamaisiais, kaip ir kitais atvejais, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus, kontroliniais kintamaisiais pasirinkę mokymosi trukmę, bendrą nuovargio įvertį pagal PFS ir bendrą mieguistumo įvertį pagal ESS. Šios analizės rezultatai pateikti 5.3.2-8 lentelėje. CRTMecolat koreliavo su regos dirgiklių diskriminacijos rodikliais. SSP ilgiausias teisingai atkartotos sekos narių skaičius koreliavo su RVP teisingo atsakymo tikimybe ir praleistomis sekomis, bet ne su latencijos laiku ir klaidingo avarinio signalo tikimybe. Tai įrodo, kad budrumas, signalų diskriminacija bei nereikšmingų stimulų blokavimas ir dėmesio apimtis yra kartu egzistuojantys, susiję procesai, tačiau juos atspindintys testai nedubliuoja vienas kito rezultatų, nes demonstruoja skirtingus dėmesio aspektus. RVP rodikliai patikimai koreliavo su planavimo funkciją atspindinčiu OTS, erdvinės regimosios orientacijos rodikliais (SRMNumco) bei semantinės atminties testu GNT. Šios sąsajos liudija apie integracinį dėmesio faktorių, apjungiant skirtingus pažinimo funkcijų domenus. RVP koreliacija su kitais CANTAB testų rezultatais išdėstyta, atitinkamai, 5.3.4. (PAL), 5.3.8. (SWM) ir 5.3.9.(CGT) skyriuose.

5.3.2-8 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų RVP rezultatų reikšminga dalinė koreliacija su kitų kognityvinių testų kintamaisiais, kontroliniais kintamaisiais pasirinkus išsilavinimą, PFS, ESS

		CRT Mecolat	OTS Mech	OTS Melatco	OTS Melatch	OTS profir	SSP Span	SRM Numco	GNT Numco
RVPMelat	r	**0,419****	0,143	**0,505****	**0,385****	-0,103	0,052	0,021	**-0,321****

	p	**0,000**	0,132	**0,000**	**0,000**	0,282	0,588	0,824	**0,000**
RVPprfal	r	**0,396****	0,069	**0,210***	**0,283***	-0,137	-0,025	-0,093	**-0,231***
	p	**0,000**	0,468	**0,027**	**0,002**	0,151	0,793	0,328	**0,013**
RVPprhit	r	-0,028	**-0,227***	**-0,473****	**-0,433****	**0,202***	**0,233***	**0,419****	**0,309***
	p	0,768	**0,016**	**0,000**	**0,000**	**0,033**	**0,014**	**0,000**	**0,001**
RVPtomis	r	0,025	**0,225***	**0,475****	**0,434****	**-0,200***	**-0,227***	**0,416****	**-0,306***
	p	0,793	**0,017**	**0,000**	**0,000**	**0,035**	**0,016**	**0,000**	**0,001**

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, RVP – greito regimosios informacijos perdirbimo testas, PFS – PL nuovargio sunkumo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, CRTMecolat – pasirinkimo reakcijos laiko testo vidutinis latencijos laikas, OTSMech – vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatco – OTS vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSprofir - OTS užduotys, išspręstos pirmu pasirinkimu, SSPSpan – erdvinės dėmesio apimties testo ilgiausia seka, SRMNumco - erdvinės regimosios atminties testo teisingi atsakymai, GNTNumco - laipsniško įvardinimo testo teisingi atsakyma, *p<0,05
**p<0,001

5.3.3. Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo, OTS, rezultatai

Visi pacientų ir kontrolinių tiriamųjų OTS testo rezultatai reikšmingai skyrėsi tarp grupių (pateikti 5.3.3-1 lentelėje). PL sergantieji užtruko žymiai ilgiau: jų vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, OTSMelatco, ir vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSMelatch, buvo ilgesni. OTSMelatco PL grupės vidurkis viršijo kontrolinės grupės maksimalią vertę, skirstinių dispersija buvo skirtinga, tačiau vidurkių skirtumas remiantis Mano-Vitnio testu reikšmingas. Skyrėsi OTSProfir reikšmių sklaida abiejose grupės: kontrolinių asmenų ir mažiausia, ir vidutinė, ir didžiausia OTSprofir vertė buvo didesnė. 8 (7%) pacientų OTSprofir nepasiekė kontrolinių asmenų 95% PI mažiausios vertės, – pirmu bandymu išsprendė 9-12 užduočių. 13 (31%) kontrolinės grupės tiriamųjų atliko OTS testą be klaidų. Pacientų skirtingo sunkumo užduočių vidutinis bandymų skaičius iki sėkmingo pasirinkimo buvo didesnis, nei vienas pacientas neatliko testo be klaidų.

5.3.3-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų OTS testo rezultatai (PI 95%).

	Grupės	**N**	**Mažiausia vertė**	**Mediana**	**V**	**SN**	**Didžiausia vertė**	**p**
OTS Mech	PL	115	1,05	1,25	1,29	0,20	1,95	**0,000**
	K	42	1,00	1,05	1,14	0,16	1,50	
OTS Melatco	PL	115	6484,30	19520,70	23568,90	18787,04	89320,55	**0,000**
	K	42	3669,40	7045,00	8926,48	5018,38	18380,70	
OTS Melatch	PL	115	3587,75	13840,50	16636,57	12886,75	51210,25	**0,000**
	K	42	3379,80	6858,00	7837,09	3525,80	16000,50	
OTS	PL	115	9,00	16,00	15,86	2,31	19,00	**0,000**

profir	K	42	13,00	18,00	17,64	2,47	20,00	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS - vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, PI – pasikliovimo intervalas, K – kontroliniai tiriamieji, N – skaičius, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, OTSMech - vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatco - vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMelatch - vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSprofir - vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius

Visi 4 OTS testo rodikliai vidutiniškai stipriai, reikšmingai susiję su priklausomybe PL grupei. Remiantis dispersinės analizės rezultatais, kurie pateikti 5.3.3-2 lentelėje, nuo su priklausomybe PL grupei labiausiai susijęs vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (netiesinės koreliacijos koeficientas Eta=0,371). Galime teigti, kad OTS įvertinti mąstymo ir sprendimų priėmimo rodikliai yra vidutiniškai susiję su priklausomybe ankstyvos PL grupei.

5.3.3-2 lentelė. OTS testo rodiklių ryšio su priklausomybe ankstyva PL sergančiųjų arba kontrolinių tiriamųjų kontrolinei grupei regresinės analizės rezultatai

	Eta	Eta²	F	(df)	p
OTSMech * Tiriamųjų grupės	0,331	0,110	19,124	1;156	**0,000**
OTSMelatco * Tiriamųjų grupės	0,371	0,138	24,773	1;156	**0,000**
OTSMelatch* Tiriamųjų grupės	0,330	0,109	18,992	1;156	**0,000**
OTSProfir * Tiriamųjų grupės	0,319	0,102	17,619	1;156	**0,000**

Paaiškinimai: OTS - vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, PL – Parkinsono liga, OTSMech - OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo, OTSMelatco – OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSProfir - vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius, Eta – Eta koeficientas, Eta² – Eta apibrėžtumo koecientas, F- stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius, p – tiesinio ryšio reikšmingumo lygmuo

OTS testo rezultatų ryšys su demografiniais rodikliais. OTS testo rezultatų ryšio su demografiniais, nuotaikos, miego, nuovargio rodikliais tyrimo duomenys pateikti 5.3.3-3 lentelėje porinių PL ir kontrolinių tiriamųjų grupių palyginimų pavidalu. Visi PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų OTS testo rezultatai reikšmingai, nors ir nestipriai koreliavo su amžiumi ir mokymosi trukme: vyresnis amžius buvo susijęs su mažesniu pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičiumi, didesniu bendru bandymų skaičiumi, ilgesniu laiku iki pirmo ir paskutinio pasirinkimo, o ilgiau besimokiusiųjų OTS latencijos buvo trumpesnės, o bandymų skaičius ir pirmu bandymu pasiekta stadija nesiskyrė. Nesiskyrė kairiarankių ir dešiniarankių OTS rezultatai. PL pacientų sprendimų priėmimo strategijos kokybinės charakteristikos (OTSMech, OTSProfir) koreliavo su MMSE, subjektyviais skundais atmintimi ir nuovargiu, o kontrolinėje grupėje tokios tendencijos nenustatėme. PL sirgę vyrai pirmu bandymu išsprendė šiek tiek daugiau užduočių, nei moterys (atitinkamai, 16,34±1,88 ir 15,41±2,59, p=0,031). Tokio skirtumo nebuvo kontrolinėje grupėje – vyrų OTSprofir 17±1,87, moterų 17,45±2,93, p=0,610, reikšmių sklaida vienoda tarp pogrupių (13-20). Išanalizavome PL sergančiųjų abiejų lyčių tiriamųjų OTSprofir reikšmių sklaidą ir nustatėme, kad vyrų išspręstų užduočių skaičius svyravo nuo 11 iki 19, o moterų – nuo 9 iki 19. Iš 8 pacientų, kurie išsprendė 9-12 užduočių iš 20 galimų (9-12 – tai reikšmės, išeinančios už kontrolinės

grupės asmenų 95% PI apatinės ribos, z<-3SN), buvo 6 (75%) moterys ir 2 (25%) vyrai. Patikrinę PL sergančiųjų grupės rezultatą be šių išskirčių, nustatėme, kad OTSprofir vidurkių skirtumo tarp lyčių reikšmingumo lygmuo tampa >0,05. Todėl sugrupavome PL sergančiuosius pagal OTSProfir rodiklį, slenkstine verte įvardinę 12,00: asmenis, kurie pirmu bandymu išsprendė nuo 9 iki 12 užduočių, priskyrėme OTSProfir<=12 pogrupiui (N=8), o kitus – OTS Profir>12 pogrupiui (N=107). Kadangi tiriamųjų skaičius pogrupiuose buvo skirtingas, atlikome statistinį imčių sulyginimą (BOOTSTRAP). Abiejų pogrupių OTS rezultatų palyginimas pagal lytį pateiktas 5.3.3.-4 lentelėje: OTSProfir<=12 pogrupio OTSProfir rezultatas tarp vyrų ir moterų išliko reikšmingas, o OTSProfir>12 reikšmingų skirtumų nebeliko. Išsamesnis išskirčių aptarimas šiame skyriuje pateikiamas vėliau. Tirdami sprendimo ir planavimo rodiklių ryšį su klinikiniais nekognityviniais simptomais, pastebėjome reikšmingą visų rezultatų koreliaciją su bendru HAD įverčiu ir depresiškumu pagal HADD, o užduočių sprendimo laiko charakteristikos taip pat koreliavo su HADN. Kontrolinėje grupėje tokio dėsningumo nenustatėme, todėl esame linkę sieti PL sergančiųjų planavimo ir sprendimų priėmimo funkcijų rezultatus su depresiškumu, specifišku PL.

5.3.3-3 lentelė. PL sergančiųjų OTS testo rezultatų ryšys su amžiumi, mokymosi trukme, nuotaikos, miego, nuovargio rodikliais ir jo porinis palyginimas su kontrolinės grupės duomenimis

Kintamieji		OTSMech	OTSMelatco	OTSMelatch	OTSprofir
Amžius, metais	r	**0,265****	**0,229***	**0,264****	**-0,241****
	P[1]	**0,004**	**0,014**	**0,004**	**0,009**
	P[2]	**0,012**	**0,133**	**0,036**	**0,050**
Mokymosi trukmė, metais	r	-0,001	**-0,325****	**-0,289****	0,034
	P[1]	0,988	**0,000**	**0,002**	0,722
	P[2]	0,995	**0,014**	**0,046**	0,731
MMSE	r	**-0,289****	-0,169	-0,179	**0,290****
	P[1]	**0,002**	0,071	0,055	**0,002**
	P[2]	0,233	0,342	0,647	0,137
Subjektyvūs skundai atmintimi	r	**-0,268****	-0,025	-0,033	**0,283****
	P[1]	**0,004**	0,792	0,727	**0,002**
	P[2]	0,725	0,816	0,573	0,878
Subjektyvūs skundai nuovargiu	r	**-0,274****	-0,008	0,023	**0,296****
	P[1]	**0,003**	0,928	0,805	**0,001**
	P[2]	0,549	0,548	0,729	0,331
HAD bendras įvertis	r	0,119	**0,393****	**0,384****	**-0,207***
	P[1]	0,206	**0,000**	**0,000**	**0,034**
	P[2]	0,796	0,563	0,710	0,327
HADD depresijos įvertis	r	**0,191***	**0,445****	**0,421****	**-0,198***
	P[1]	**0,041**	**0,000**	**0,000**	**0,046**
	P[2]	0,814	0,569	0,710	0,317
HADN nerimo įvertis	r	0,120	**0,251****	**0,238***	-0,034
	P[1]	0,200	**0,007**	**0,010**	0,720
	P[2]	0,985	0,806	0,945	0,665
PDSS bendros miego kokybės domenas (1)	r	**-0,423****	0,031	0,081	**0,393****
	P[1]	**0,000**	0,746	0,388	**0,000**

	P²	**0,019**	0,110	0,262	**0,005**
PDSS nemigos domenas (2,3)	r	**-0,289****	-0,051	0,030	**0,261****
	P¹	**0,002**	0,586	0,751	**0,005**
	P²	0,475	0,656	0,925	0,358
PDSS neramumo domenas (4,5)	r	-0,109	**-0,233***	**-0,266****	0,073
	P¹	0,248	**0,012**	**0,004**	0,436
	P²	0,146	0,215	0,136	0,141
PDSS motorinių simptomų domenas (10-13)	r	-0,087	-0,140	-0,169	0,013
	P¹	0,358	0,137	0,072	0,890
	P²	0,085	0,415	0,819	0,070
PDSS atgaivos po miego domenas (14)	r	**-0,245****	-0,145	-0,177	0,167
	P¹	**0,008**	0,123	0,058	0,074
	P²	0,833	0,985	0,828	0,845
PDSS mieguistumo domenas (15)	r	**-0,194***	0,023	-0,070	0,142
	P¹	**0,038**	0,807	0,460	0,131
	P²	0,005	0,007	0,015	0,006
Epvorto mieguistumo skalės bendras įvertis	r	0,053	-0,087	-0,112	-0,035
	P¹	0,071	0,358	0,233	0,083
	P²	0,102	0,059	0,031	0,035
PL nuovargio skalės bendras įvertis	r	**0,367****	**0,312****	**0,291****	**-0,300****
	P¹	**0,000**	**0,001**	**0,002**	**0,001**
	P²	0,915	0,460	0,191	0,949

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS – vieno prilietimo Kembridžo testas, r – koreliacijos koeficientas, p¹ - p reikšmė, skirta tikrinti, ar PL grupėje koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, p² - p reikšmė, skirta tikrinti, ar kontrolinėje grupėje koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0; PDSS - Parkinsono ligos miego skalė, OTSMech - OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo, OTSMelatco - OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSprofir - OTS vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius,*koreliacija, kai p<0,05,**koreliacija, kai p<0,01

5.3.3-4 lentelė. OTS testo rezultatų skirtumas tarp lyčių

OTSProfir>12 pogrupio vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo rezultatų skirtumas tarp lyčių

Tiriamųjų N=107	Lytis	N	V	SN	P reikšmė
OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSMech	vyr.	53	1,26	0,18	0,542
	mot.	54	1,24	0,10	
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMelatco	vyr.	53	23524,19	22172,91	0,923
	mot.	54	23889,30	16269,47	
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSMelatch	vyr.	53	15151,49	9673,47	0,112
	mot.	54	19208,15	15915,71	
OTS užduotys, išpręstos pirmu bandymu, OTSProfir	vyr.	53	16,35	1,88	0,695
	mot.	54	16,21	1,63	
OTSProfir<=12 pogrupio vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo rezultatų skirtumas tarp lyčių					
Tiriamųjų N=8	Lytis	N	V	SN	P reikšmė
OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSMech	vyr.	2	1,64	0,09	0,079
	mot.	6	1,91	0,91	
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMecolat	vyr.	2	21568,97	4596,85	0,194
	mot.	6	22018,66	4905,67	
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSMelatch	vyr.	2	8791,12	4429,69	0,174
	mot.	6	11471,24	5016,57	
OTS užduotys, išpręstos pirmu bandymu, OTSProfir	vyr.	2	11,00	1,10	**0,008***
	mot.	6	9,50	1,68	

Paaiškinimai: OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, N – skaičius, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, p skirta tikrinti skirtumą tarp lyčių, *koreliacija, kai p<0,01

Tiriant ryšį su miego rodikliais, nustatyta, kad nei vienas PL tiriamųjų OTS rodiklis nekoreliavo su bendru visos PDSS miego kokybės ir ESS, nikturijos ir psichozės domenų įverčiu, tačiau ir PL, ir kontrolinių OTSMech buvo susijęs su PDSS bendros kokybės ir mieguistumo domeno balų suma, o pacientų grupėje – ir su nemigos bei atgaivos po miego domenais. Visų tiriamųjų mažesnis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius koreliavo su blogesniu bendros kokybės domeno įverčiu, o PL pacientų mažesnis OTSprofir koreliavo ir su didesniu nemigos išreikštumu. Sprendimo ir planavimo greičio rodikliai OTSMelatco ir OTSMelatch buvo susiję su neramumo domeno įverčiu ir nekoreliavo su PDSS motorinių simptomų domeno įverčiu. Visi kontrolinių asmenų OTS rezultatai koreliavo su mieguistumu pagal PDSS, o OTSProfir ir OTSMelatch ir su mieguistumu pagal ESS. Visi PL sergančiųjų OTS rezultatai reikšmingai koreliavo su PFS: pacientai, patiriantys subjektyviai sunkesnį nuovargį, blogiau ir lėčiau sprendė užduotis. Kontrolinių asmenų grupėje tokio dėsningumo nenustatėme. Šie rezultatai dar kartą liudija, kad PL sergančiųjų nuovargis yra savarankiškas, su liga susijęs planavimo ir sprendimų priėmimo kokybės veiksnys.
Taigi, apibendrinant OTS rezultatų ryšio analizę, galime teigti, kad PL grupėje frontalinių vykdomųjų funkcijų rodikliai buvo labiau susiję su depresiškumu ir nuovargiu, o kontrolinių asmenų – su mieguistumu.

OTS testo rezultatų ryšys su PL sunkumo rodikliais. Vertindami OTS ryšius su PL apibūdinančiais rodikliais, nustatėme, kad OTS laikas iki pirmo pasirinkimo ir laikas iki teisingo atsakymo vidutiniškai koreliavo su PL trukme nuo subjektyvių simptomų atsiradimo, o vidutinis bandymų skaičius – su PL trukme nuo diagnozės nustatymo. taip pat statistiškai patikimai nesiskyrė skirtingų stadijų PL metu. OTS rezultatų koreliacija su PL pacientų funkcinės būklės įverčiais pagal UPLVS pateikta 5.3.3-5 lentelėje. Tik apsisprendimo greitį ir planavimo tempą nusakantys rodikliai OTSMelatco ir OTSMelatch koreliavo su funkcine būkle pagal UPLVS, kasdienės veiklos poskale UPLVS II ir motorine būkle pagal UPLVS III. Sprendimų priėmimo kokybės rodikliai su funkcine pacientų būkle nekoreliavo. Ilgesnis laikas nuo PL diagnozės nustatymo koreliavo su didesniu vidutiniu bandymų skaičiumi iki teisingo atsakymo. Su nuotaikos ir intelekto poskalės įverčiu UPLVS I koreliavo tik apsisprendimo laikas OTSMelatch, o kiti rodikliai su šia poskale reikšmingai susiję nebuvo. Nei vienas rodiklis reikšmingai nekoreliavo su Švabo Inglando skalės savarankiškumo įverčiu.

5.3.3-5 lentelė. OTS testo ir PL sunkumo ryšio tyrimo rezultatai

		OTSMech	OTSMecolat	OTSMelatch	OTSprofir

Švabo Inglando skalės įvertis, balais	r	-0,069	-0,168	-0,156	0,120
	p	0,464	0,073	0,096	0,200
PL trukmė nuo simptomų pradžios	r	0,090	**0,200***	**0,300****	-0,072
	p	0,338	**0,032**	**0,001**	0,447
PL trukmė nuo diagnozės	r	**0,202***	0,108	0,022	-0,134
	p	**0,030**	0,252	0,814	0,154
UPLVS skalės bendras įvertis, balais	r	-0,058	**0,279****	**0,330****	-0,105
	p	0,538	**0,003**	**0,000**	0,264
UPLVS I (1-4) intelekto poskalės įvertis, balais	r	-0,009	0,106	**0,200***	-0,005
	p	0,926	0,257	**0,032**	0,958
UPLVS II (5-17) kasdienės veiklos poskalės įvertis, balais	r	-0,026	**0,336****	**0,405****	-0,043
	p	0,779	**0,000**	**0,000**	0,647
UPLVS III (18-31) motorinės poskalės įvertis, balais	r	0,099	**0,193***	**0,218***	-0,138
	p	0,291	**0,039**	**0,019**	0,142
UPLVS IV (32-44) komplikacijų poskalės įvertis, balais	r	-0,041	**0,195***	-0,129	0,043
	p	0,666	**0,037**	0,170	0,645

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS – vieno prilietimo Kembridžo testas, r – koreliacijos koeficientas, p - p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, UPLVS – Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, OTSMech - OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo, OTSMecolat - OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSprofir - OTS vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius

*koreliacija, kai p<0,05

**koreliacija, kai p<0,01

OTS rezultatų ryšio su PL klinikinių simptomų įvairove tyrimo duomenys pateikti 5.3.3-6 lentelėje koreliacijos koeficientų pavidalu. Pacientų, kurių motoriniai simptomai vyravo dominantinėje kūno pusėje, OTS rezultatai nesiskyrė nuo kitų. Lėtesnis apsisprendimo greitis ir mąstymo tempas koreliavo su sunkesniu ašinių simptomų įverčiu pagal UPLVS III. Tiriamieji, kurių bradikinezija buvo sunkesnė, ilgiau užtruko spręsdami užduotį iki teisingo pasirinkimo.

Analizuodami vidurkius, pastebėjome, kad asmenys, kuriems vyravo tremoras, ilgiau užtruko iki pirmo pasirinkimo (OTSMelatch 18664,12 ±13998,02 ms) nei tie, kuriems vyravo bradikinezija (OTSMelatch 16529,95±12675,56 ms) ir rigidiškumas (OTSMelatch 13702,03 ±11305,33 ms), o ilgiausias laikas iki teisingo sprendimo priėmimo buvo asmenų, kurie patyrė visų šių motorinių simptomų derinį (OTSMelatch 25785,20±14789,93 ms), tačiau pagrindo pasikliauti šiais skirtumais, patikrinus hipotezę regresinės analizės būdu, nebuvo (palyginimo tarp grupių p=0,166). Užduoties atlikimo laikas iki teisingo atsakymo buvo ilgiausias asmenų, patiriančių įvairių motorinių simptomų (OTSMelatch 33562,50±18787,03 ms), nei tų, kuriems vyravo tremoras (OTSMelatch 33562,50±18787,03 ms), bradikinezija (OTSMelatch 22916,25±15473,07 ms), rigidiškumas (OTSMelatch 23158,19±18270,71039 ms), tačiau taip pat skirtumas nebuvo reikšmingas (palyginimo tarp grupių p=0,899). Užduočių skaičius pirmu bandymu ir bendras bandymų skaičius nesiskyrė. OTS rezultatai

nekoreliavo su tremoro įverčiu pagal UPLVS. Apibendrinant, nenustatėme planavimo ir strategijos kūrimo kokybinių skirtumų, susijusių su vyraujančiu motorinių simptomų tipu.

5.3.3-6 lentelė. OTS rodiklių ryšys su įvairiais PL klinikiniais simptomais.

		OTSMech	OTSMecolat	OTSMelatch	OTSprofir
Bradikinezija (UPLVS 23,24,25,26,31), balais	r	0,106	0,106	0,126	-0,143
	P	0,261	0,261	0,179	0,127
Ašiniai simptomai[1] - motoriniai (UPLVS 27,29,30), balais	r	0,111	**0,276****	**0,238***	-0,121
	p	0,236	**0,003**	**0,010**	0,198
Ašiniai simptomai[2] – kasdienė veikla (UPLVS 5,7,14), balais	r	-0,006	0,134	0,158	-0,004
	p	0,948	0,152	0,091	0,966
Rigidiškumas (UPLVS 22), balais	r	-0,088	0,182	**0,255****	0,060
	p	0,351	0,051	**0,006**	0,525
Tremoras (UPLVS 20)	r	0,037	0,126	0,097	-0,040
	P	0,696	0,178	0,303	0,668
Sensoriniai simptomai, siejami su PL (uoslė, skonis, sensorinis diskomfortas, skausmas), balais	r	-0,072	0,024	-0,005	0,113
	P	0,445	0,799	0,961	0,228
Obstipacijos, balais	r	0,098	0,026	-0,050	-0,075
	P	0,297	0,784	0,594	0,423
Nikturija, balais	r	**0,255****	-0,080	-0,127	**-0,277****
	P	**0,006**	0,397	0,175	**0,003**
Nakties miego trukmė, valandomis	r	**-0,258****	0,108	0,089	**0,205***
	P	**0,005**	0,249	0,343	**0,028**
Dienos miego trukmė, valandomis	r	**-0,322****	0,160	**0,277****	**0,390****
	P	**0,000**	0,087	**0,003**	**0,000**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS – vieno prilietimo Kembridžo testas, r – koreliacijos koeficientas, p - p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, UPLVS – Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, OTSMech - OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo, OTSMecolat - OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms, OTSprofir - OTS vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius, *koreliacija, kai p<0,05, **koreliacija, kai p<0,01

Pastebėjome ryšį su kitais nemotoriniais simptomais: daugiau bandymų iki teisingo pasirinkimo atliko ir mažiau užduočių teisingai išsprendė tie, kurie subjektyviai sunkiau įvertino nikturiją, trumpiau miegojo naktį ir buvo linkę pasnausti dieną. Ryšio su tarp OTS rezultatų ir subjektyviai įvertintų obstipacijų bei sensorinių simptomų nenustatėme.

Taigi, galime padaryti išvadą, kad mąstymo tempas ir apsisprendimo greitis koreliuoja su PL sunkumu pagal UPLVS, tačiau sprendimų ir planavimo kokybė bei operatyvinės atminties apimtis ankstyvos PL metu tiesioginio ryšio su UPLVS įvertintu ligos sunkumu neturi. Vykdomosios funkcijos kokybiniai rodikliai nėra reikšmingai susiję su dominuojančiu motorinių simptomų tipu ar klinikiniu heterogeniškumu. Planavimo ir strategijos kokybė sergant PL labiau susijusi su nuovargiu, depresiškumu, miego kokybe.

OTS rezultatai pogrupiuose pagal PL motorinių simptomų lateralizaciją. Norėdami išsiaiškinti, ar ankstyviausioje PL motorinėje stadijoje galima nustatyti reikšmingų vykdomosios funkcijos sutrikimų, palyginome vienpuse PL sergančiųjų rezultatus su generalizuotos PL pogrupiu ir kontroline grupe, atlikę imčių sulyginimą pagal PFS, ESS,

amžių, išsilavinimą**.** Visi vienpuse PL sergančiųjų OTS testo rezultatai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės asmenų: pacientų apsisprendimo iki pirmo pasirinkimo bei užduoties atlikimo laikas buvo ilgesnis, jie išsprendė mažiau užduočių pirmu bandymu, o bendras bandymų skaičius buvo didesnis. Išsamūs rezultatai pateikti 5.3.3-7 lentelėje, nurodant gautas porinių palyginimų p reikšmes. Lygindami vienpuse ir generalizuota PL sergančiuosius, pastebėjome, kad mąstymo tempas ir protinių užduočių atlikimo greitis reikšmingai ilgėjo sunkėjant ligai, o teisingų ir klaidingų sprendimų skaičius nesikeitė. Remdamiesi šiais rezultatais, teigiame, kad subtilūs, bet reikšmingi frontalinių funkcijų – sprendimų priėmimo ir planavimo – sutrikimai yra būdingi jau ankstyvai PL stadijai. Vykstant motorinių simptomų generalizacijai, lėtėja psichomotorinės reakcijos, tačiau vienpuse ir generalizuota PL sergančiųjų asmenų sprendimų kokybė reikšmingai tarp grupių nesiskiria.

5.3.3-7 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų OTS testo rezultatų porinis palyginimas (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	N	V	SN	P*	P**
OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo	vienpusė PL	71	1,29	0,18	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	1,34	0,19	**0,000**	
	generalizuota PL	44	1,29	0,23		0,952
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms	vienpusė PL	71	19071,24	13528,01	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	22252,26	15487,68	**0,000**	
	generalizuota PL	44	30826,50	23463,12		**0,004**
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, ms	vienpusė PL	71	14302,87	13272,29	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	17498,04	15734,97	**0,000**	
	generalizuota PL	44	20402,31	11402,16		**0,013**
OTS vidutinis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius	vienpusė PL	71	15,72	2,30	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	15,00	2,31	**0,000**	
	generalizuota PL	44	16,09	2,34		0,403

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS - vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, p – p reikšmė, * p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroliniais asmenimis, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą, ** p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančiuosius su generalizuota PL sergančiaisiais, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

OTS testo rodiklių ryšio su PL sunkumu, įvertintu pagal UPLVS ir PL stadiją, regresinės analizės rezultatai pateikti 5.3.3-8 lentelėje. Tik OTS latencijos iki pirmo pasirinkimo ir iki teisingo atsakymo buvo reikšmingai susijusios su PL stadija. Remiantis daugialypės regresijos koeficiento $R<0,36$, ryšys buvo silpnas. PL stadijos įtaka vidutiniam OTS pirmo pasirinkimo ir užduoties sprendimo greičiui reikšminga, tačiau nedidelė, nes determinacijos koeficientas $R^2<0,2$. Nėra pagrindo teigti, kad užduočių skaičius ir bandymų skaičius iki pirmo pasirinkimo priklauso nuo PL stadijos: šie rodikliai (OTSMech ir OTSProfir) reikšmingai skiriasi tarp vienpusės negydytos PL ir kontrolinių asmenų, bet ankstyvos PL generalizacijos įtaka jiems nėra statistiškai reikšminga. Mąstymo bei užduoties sprendimo

tempas remiantis OTS rezultatais yra sutrikęs jau ankstyvoje vienpusės PL stadijoje ir ligai progresuojant blogėja. Tačiau ankstyvos PL metu ligos progresas nėra vienintelis mąstymo ir sprendimų priėmimo kokybės bei tempo veiksnys, – šios pažinimo funkcijos yra susiję su PL būdingu depresiškumu bei nuovargiu. Abiejų grupių tiriamųjų asmenų strategijos kūrimo ir sprendimų priėmimo kokybiniai bei kiekybiniai rodikliai neigiamai koreliuoja su vyresniu amžiumi ir teigiamai susiję su ilgesne mokymosi trukme.

5.3.3-8 lentelė. OTS testo rodiklių ryšio su PL sunkumu, įvertintu UPLVS ir Hoehn-Yahr skalėmis, regresinės analizės rezultatai

	R	R^2	ETA	ETA^2	F	(DF)	P
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo * PL stadija/UPLVS	0,296	0,088	0,306	0,094	5,790	2;114	**0,001**
OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo * PL stadija /UPLVS	-0,049	0,002	0,134	0,018	1,026	2;114	0,605
OTS užduotys, išspręstos pirmu bandymu * PL stadija/UPLVS	0,136	0,018	0,205	0,042	2,467	2;114	0,145
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo * PL stadija/UPLVS	0,193	0,037	0,244	0,060	3,557	2;114	**0,037**

Paaiškinimai: OTS– vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, PL – Parkinsono liga, R – daugialypės regresijos koeficientas, R^2 - determinacijos koeficientas, Eta – Eta koeficientas, Eta^2 – Eta apibrėžtumo koecientas, F - stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius, p – tiesinio ryšio reikšmingumo lygmuo

OTS testo rezultatų ryšys su kitais CANTAB testų rodikliais. Šios analizės rezultatai pateikti 5.3.3-9 lentelėje. Anksčiau (CRT, 5.3.1. skyrius; RVP, 5.3.2 skyrius) konstatavome, kad OTS latencijos koreliavo su dėmesio tyrimo rezultatais. Stipriausią koreliaciją nustatėme tarp OTS latencijų (OTSMecolat ir OTSMelatch) ir visų PAL atsiminimo testo rodiklių – stipriausias ryšys (koreliacijos koeficientas r>0,7) stebimas tarp OTSMecolat bei OTSMelatch ir PAL stadijos, PAL bendro klaidų bei bandymų skaičiaus: ilgesnis OTS apsisprendimo ir užduočių atlikimo laikas koreliuoja su blogesniais epizodinės atminties ir įsiminimo rezultatais. Apibendrinant analizės metu gautus duomenis, PL sergančiųjų frontostriatines funkcijas atspindintys OTS testo rezultatai labiausiai susiję su gebėjimo susieti, užkoduoti ir išlaikyti epizodinę informaciją kokybe. Visi OTS rodikliai koreliavo su erdvinio dėmesio kokybę demonstruojančiu SSP techninių klaidų skaičiumi bei erdvinės darbinės atminties SWM bendru klaidų skaičiumi (OTS koreliacijos koeficientai su kitais CANTAB testų rezultatais nurodyti, atitinkamai, 5.3.7 skyriuje (SRM), 5.3.8. (SWM) ir 5.3.9.(CGT) skyriuose). OTS apsisprendimo ir užduoties atlikimo laikas koreliavo ir su semantinės atminties rodikliais (GNTtoco), tik ryšys buvo nebuvo stiprus. Nustatėme

reikšmingą vidutinio stiprumo OTS latencijų koreliaciją su erdvinio dėmesio apimties testo SSP sekos ilgiu: ilgesnis apsisprendimo ir užduoties atlikimo laikas susijęs su trumpesne teisingai atkartota seka (kontrolinių asmenų grupėje šis ryšys buvo taip pat reikšmingas ir dar stipresnis, r>0,6). Taigi, dėmesio apimties ir pastovumo parametrai koreliuoja su mąstymo ir sprendimų priėmimo procesų tyrimo rezultatais, o juos atspindintys testai papildo pažinimo funkcijų ištyrimą ir vertina skirtingus kognityvinius rodiklius.

5.3.3-9 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų OTS rezultatų reikšminga dalinė koreliacija su kitų kognityvinių testų kintamaisiais, kontroliniais kintamaisiais pasirinkus išsilavinimą, PFS, ESS

		OTS Mech	**OTS Melatco**	**OTS Melatch**	**OTS profir**
PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius **PALfirme**	r	-0,078	**-0,367****	**-0,439****	0,129
	p	0,412	**0,000**	**0,000**	0,176
PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės **PALMeer**	r	-0,007	**0,478****	**0,580****	-0,002
	p	0,940	**0,000**	**0,000**	0,980
PAL vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės **PALMetr**	r	0,073	**0,630****	**0,645****	-0,041
	p	0,442	**0,000**	**0,000**	0,668
PAL įvykdytos stadijos **PALstage**	r	-0,128	**-0,733****	**-0,759****	0,046
	p	0,179	**0,000**	**0,000**	0,632
PAL pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos **PALstfir**	r	0,008	**-0,297***	**-0,369****	0,072
	p	0,934	**0,001**	**0,000**	0,452
PAL visos klaidos **PALtoerad**	r	0,066	**0,719****	**0,780****	0,003
	p	0,488	**0,000**	**0,000**	0,975
PAL visi bandymai **PALtotrad**	r	0,067	**0,700****	**0,729****	-0,013
	p	0,484	**0,000**	**0,000**	0,889
GNT teisingų atsakymų skaičius **GNTtoco**	r	-0,164	**-0,373****	**-0,219**	0,058
	p	0,083	**0,000**	**0,020**	0,546
SSP visos klaidos **SSPtoer**	r	**0,269***	**0,436****	**0,345****	**-0,266***
	p	**0,004**	**0,000**	**0,000**	**0,005**
SSP ilgiausios teisingai nurodytos sekos narių skaičius **SSPSpan**	r	-0,080	**-0,417****	**-0495****	0,109
	p	0,395	**0,000**	**0,000**	0,247

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, PFS – PL nuovargio sunkumo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, OTSMech - vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testo bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatco – OTS vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSprofir - OTS užduotys, išspręstos pirmu pasirinkimu, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, GNT - laipsniško įvardinimo testas, SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, *p<0,05, **p<0,001

OTS išskirčių tyrimo rezultatai. Pogrupių pagal OTSProfir slenkstinę vertę (n^1<=12<n^2) charakteristikos pateiktos 5.3.3-10 lentelėje. OTSProfir<=12 pogrupio pacientų išsilavinimas ir mokymosi trukmė reikšmingai nesiskyrė nuo kito progrupio (OTSProfir>12), tačiau daugiau asmenų sirgo arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, vartojo vaistų šioms ligoms gydyti. Darbinis užimtumas tarp grupių skyrėsi tuo, kad OTSProfir<=12 pogrupyje buvo daugiau dirbančiųjų (OTSProfir<=12 pogrupyje 75% (N=6) pacientų liga vienpusė (pagal

Hoehn-Yahr 1.0 stadijos), o kitame pogrupyje 60,7% (N=65) vienpusė, o 39,3% (N=42) generalizuota (pagal Hoehn-Yahr 1.5 ir 2.0 stadijos). PL trukmė nuo simptomų pradžios, stadija, funkcinė būklė pagal bendrą UPLVS įvertį ir motorinė būklė pagal UPLVS III tarp pogrupių reikšmingai nesiskyrė, tačiau skyrėsi UPLVS 20 ir UPLVS 22 įverčiai: OTSProfir<=12 pogrupio visiems pacientams vyravo tremoras, o ne bradikinezija, tremoro įvertis buvo didesnis nei OTSProfir>12, kur tremoras vyravo 54 (50,5%) pacientams, rigidiškumas – 49 (45,8%), o bradikinezija – 4 (3,6%). OTSProfir<=12 pogrupio pacientų motoriniai simptomai buvo sunkesni dominantinėje pusėje dažniau nei OTSProfir>12 pogrupio tiriamųjų (atitinkamai, 75%(N=6) ir 47,7% (N=51)). Taip pat skyrėsi ir nemotorinių simptomų našta: visi blogiau atlikusieji OTS testą tiriamieji nurodė hiposmiją ir obstipacijas, skundėsi nuovargiu, 2 tiriamieji (25%) nurodė nikturiją. Iš OTSProfir>12 pogrupio asmenų 90 (84,1%) nurodė obstipacijas, 93 (86,9%) uoslės sutrikimą (anosmiją/hiposmiją), 70 (64,5%) nikturiją, 88 (82,2%) skundėsi nuovargiu bei 47 (43,9%) atmintimi. OTSProfir<=12 pogrupyje UPLVS I ir UPLVS II įverčiai buvo mažesni, nors lyginant skirtumus tarp grupių akivaizdu, kad OTSProfir<=12 pogrupio tiriamųjų reikšmingai didesnis depresiškumas ir nerimastingumas pagal HAD, mieguistumas pagal PDSS ir nuovargis pagal PFS. Tai liudija, kad UPLVS I poskalė neatspindi realios afekto būsenos, o UPLVS II įvertis ne visiškai koreliuoja su nemotorinių simptomų išraiška. OTSProfir<=12 pogrupio asmenys blogiau vertino savo miego kokybę pagal PDSS ir gyvenimo kokybę pagal PDQ39, tik šie skirtumai nepasiekė reikšmingumo lygmens, tikėtina, dėl imties skirtumo, nors yra pakankamai logiški, atsižvelgiant į tai, kad daugumos šių pacientų tremoras vyravo dominantinėje kūno pusėje, o depresiškumas ir nuovargis buvo sunkesni. Stebėti ir PL gydymo skirtumai tarp pogrupių: visi OTSProfir>12 pogrupio pacientai nevartojo jokių vaistų PL gydyti, o kito pogrupio 48 (44,9%) asmenys vartojo vaistų PL gydyti.

Palyginę kitų CANTAB testų rezultatus tarp pogrupių pagal OTSProfir, nustatėme, kad OTSProfir<=12 pogrupio tiriamieji reikšmingai daugiau kartų suklydo atlikdami erdvinio dėmesio apimties SSP testą ir erdvinės darbinės atminties testą SWM, taip pat įsiminė mažiau matytų dėžučių erdvinės regimosios atminties testo SRM metu ir blogiau vertino proporcingumą CGT testo metu, jų vidutinis bandymų skaičius OTSMech taip pat buvo didesnis. Taigi, apibendrinant pogrupių palyginimo rezultatus, nustatėme, kad OTS testą blogiausiai atliko tie pacientai, kuriems vyravo tremoras, jų motoriniai simptomai dažniau buvo sunkesni dominantinėje kūno pusėje, taip pat sunkesnis depresiškumas ir nuovargis, daugiau kitų nemotorinių simptomų bei vaskulinės rizikos faktorių. Ir kontrolinėje, ir pacientų grupėje vyresnis amžius koreliavo su blogesniu OTS rezultatu, o psichomotorinės

reakcijos lėtesnės buvo tų asmenų, kurie mokėsi trumpiau. Taigi, remdamiesi turimais duomenimis, išskirtis atliekant OTS testą galime pagrįsti pacientų ligos sunkumo ir klinikinių simptomų kokybiniais kriterijais, o ne lyčių skirtumais.

5.3.3-10 lentelė. PL sergančiųjų tiriamųjų pogrupių pagal OTSProfir palyginimas.

Rodiklis	**OTSProfir<=12 (N=8), V±SN**	**OTSProfir>12 (N=107), V±SN**	**p reikšmė**
Amžius, metais	54,50±5,37	54,58±10,26	0,971
Mokymosi trukmė, metais	14,85± 1,85	15,28±2,03	0,706
Darbinis užimtumas: dirba nedirba pensininkas	 75,0% (N=6) 12,5% (N=1) 12,5% (N=1)	 69,2% (N=74) 4,7% (N=5) 26,2% (N=28)	
PL trukmė nuo simptomų pradžios, mėnesiais	8,25±4,17	12,97±8,22	0,111
Laikas nuo PL diagnozės nustatymo, mėnesiais	1,93±2,52	2,47±3,46	0,673
Švabo-Inglando kasdieninio gyvenimo veiklos skalė	98,75±2,31	98,92±2,91	0,869
PL stadija paga Hoehn-Yahr (%): 1.0 1.5 2.0	 75,0% (N=6) 25,0% (N=2) -	 60,7% (N=65) 10,3% (N=11) 29,0% (N=31)	
Cukrinis diabetas	2 (25%)	4 (3,7%)	
Arterinė hipertenzija	4 (50%)	21(19,7%)	
UPLVS, balais	14,00±9,91	16,13±9,84	0,556
UPLVS I (nuotaika, intelektas), balais	0,00±0,00	0,36±0,63	0,000
UPLVS II (kasdienė veikla), balais	2,50±0,53	3,11±2,17	0,038
UPLVS III (motorinė būklė), balais	11,50±9,64	12,63±8,21	0,712
UPLVS IV (komplikacijos), balais	0,00±0,00	0,40±0,19	0,582
Tremoras (UPLVS 20)	2,25±1,16	1,45±0,95	0,026
Rigidiškumas (UPLVS 22)	1,25±0,46	2,87±2,11	0,000
Bradikinezija (UPLVS 23, 24, 25, 26,31)	5,50±5,32	6,19±5,01	0,710
Ašiniai simptomai (UPLVS 27,29,30)	0,25±0,46	0,12±0,33	0,302
HAD bendras įvertis	16,75±1,25	12,73±7,99	0,000
HADD depresijos įvertis	8,25±1,75	6,26±4,13	0,017
HADN nerimo įvertis	8,50±2,20	6,37±4,35	0,034
ESS bendras	11,00±4,96	5,60±4,24	0,001
PFS bendras	52,75±2,93	17,45±2,93	0,001
Nakties miego trukmė, val.	6,50±0,65	6,85±1,09	0,374
Dienos miego trukmė, val.	0,00±0,00	0,14±0,32	0,000
PDSS bendras	93,75±18,32	108,51±27,37	0,137
PDQ39 bendras	49,25±14,59	39,12±26,03	0,106
TKS vidutinis *s.nigra* plotas, cm2	0,26±0,11	0,26±0,10	0,871
RKT*Putamen/Nucleus caudatus*	0,70±0,03	0,67±0,14	0,136
CRT reakcijos į stimulą laikas, CRTMecolat	575,49±343,26	396,96±97,35,	0,185
RVP teisingai nurodytos sekos, RVPtohit	13,00±9,83	14,22±7,00,	0,646
PAL stadija pirmu bandymu, PALstfir	5,25±0,89	4,97±1,03	0,460
OTS vidutinis bandymų skaičius, OTSMech	1,78±0,20	1,25±0,15	0,000
OTS laikas iki teisingo atsakymo, OTSMecolat	21793,81± 4751,26	23701,62± 11943,82	0,455
OTS laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSMelatch	10131,18± 4723,08	17122,95± 13179,37	0,140
GNT visi teisingi atsakymai, GNTtoco	21,25±4,17	21,87±5,76	0,767
SSP visos klaidos, SSPtoer	8,75±4,23	10,44±0,69	0,000
SRM teisingi atsakymai, SRMNumco	14,25±0,89	15,79±1,79	0,004
SWM visos klaidos, SWMtoer	56,75±13,44	39,07±22,13	0,007

CGT statomos sumos dalis, CGTovpr	0,65±1,17	0,52±0,13	0,014

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, OTSProfir – OTS užduotys, išspręstos pirmu bandymu, N – skaičius, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, UPLVS – Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, HAD - ligoninės depresijos ir nerimo vertinimo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, PFS – PL nuovargio skalė, PDSS – PL miego skalės, PDQ39 – PL gyvenimo kokybės skalė, TKS – transkranijinė sonografija, RKT – radionuklidinė kompiuterinė tomografija, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, RVP – greito regimosios informacijos apdorojimo testas, PAL – porinių asociacijų testas, GNT – laipsniško įvardinimo testas, SSP – dėmesio erdvinės apimties testas, SRM - erdvinės regimosios atminties testas, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, CGT – Kembridžo lošimo testas

5.3.4. Porinių asociacijų išmokimo testo, PAL, rezultatai

Daugumos PAL testo rezultatų dispersija tarp PL ir kontrolinės grupės tiriamųjų nebuvo tolygi, todėl palyginimai atlikti Mano-Vitnio testu. Svarbiausias testo rodiklis, rodantis epizodinės atminties, t.y., informacijos išmokimo pajėgumą, – PAL metu pasiekta stadija (PALstage) – PL ir kontrolinės grupės tiriamųjų reikšmingai nesiskyrė (p=0,850). Kiti rodikliai skyrėsi tarp grupių. Vidutinė pirmu bandymu įveikta stadija buvo mažesnė PL sergančiųjų grupėje – kontroliniai tiriamieji pirmu bandymu įveikė sudėtingesnes užduotis, o PL pacientai atliko daugiau bandymų ir padarė daugiau klaidų – šie rodikliai labiau atspindi erdvinio vizualinio dėmesio pastovumą.

5.3.4-1 lentelė. PL sergančiųjų porinių asociacijų išmokimo testo rezultatai.

	Ankstyva PL sergantieji (N=115)				Kontroliniai asmenys (N=42)				
	V	SN	Min.	Maks.	V	SN	Min.	Maks.	P
PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius **PALfirme**	15,81	3,85	8,00	24,00	20,38	3,29	13,00	26,00	**0,000**
PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės **PALMeer**	3,26	2,16	0,75	12,17	1,37	1,60	0,00	5,86	**0,000**
PAL vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės **PALMetr**	2,16	0,76	1,25	5,00	1,48	0,43	1,00	2,57	**0,000**
PAL įvykdytos stadijos **PALstage**	7,66	0,71	6,00	8,00	7,90	0,30	7,00	8,00	0,850
PAL pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos **PALstfir**	4,99	1,02	3,00	7,00	6,12	0,97	4,00	8,00	**0,000**
PAL visos klaidos **PALtoerad**	34,17	33,50	6,00	143,00	10,43	11,19	2,00	41,00	**0,000**
PAL visi bandymai **PALtotrad**	17,58	6,72	10,00	40,00	11,60	2,85	8,00	18,00	**0,000**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, Min. – mažiausia reikšmė, Maks. – didžiausia reikšmė, p – vidurkių skirtumo tarp reikšmingumo lygmuo

Regresinės analizės duomenimis, tiriant epizodinės atminties ir išmokimo rezultatų priklausomybę nuo PL, stipriausiai su PL buvo susiję šie rodikliai: užduočių, atliktų pirmu bandymu, skaičius (netiesinės regresijos koeficientas ETA=0,482, apibrėžtumo koeficientas Eta^2=0,233), stadija, pasiekta pirmu bandymu (Eta=0,451, Eta^2=0,203) bei bendras bandymų skaičius (ETA=0,409, Eta^2 =0,167): šių rodiklių ryšio stiprumas vidutinis, apibrėžtumo

koeficientas nesiekia 0,3; kiti rodikliai susiję dar silpniau. PAL stadija, remiantis turimais duomenimis, nuo PL stadijos nepriklauso – ryšys labai silpnas, o Eta²=0,167. Taigi, PAL testu įvertinti išmokimo ir epizodinės atminties rodiklių rezultatai yra vidutiniškai susiję su priklausomybe ankstyvos PL grupei, tačiau svarbiausias išmokimą rodantis rezultatas (PAL stadija) susijęs labai silpnai, PL negalima paaiškinti jo reikšmių sklaidos.

PAL rezultatų ryšys su demografiniais ir klinikiniais rodikliais (5.3.4-2, 5.3.4-3 lentelės). Dauguma PAL rezultatų PL grupėje vidutiniškai koreliavo su amžiumi, išskyrus pirmu bandymu pasiektų stadijų rodiklį PALStfir. Koreliacijos tarp PAL rezultatų ir mokymosi trukmės nenustatėme nei PL, nei kontrolinėje grupėje. Nagrinėdami skirtumus tarp lyčių, nustatėme vienintelį reikšmingą skirtumą: PL grupės vyrai pirmu bandymu įveikė aukštesnės pakopos stadiją negu moterys (atitinkamai, 16,56± 3,71, 15,12±3,89, p=0,044). Kontrolinės grupės vyrų ir moterų PAL rezultatai nesiskyrė. Ryšio su komorbidiškumu bei profesiniu užimtumu nei vienoje iš grupių nenustatėme. Visi PAL rodikliai PL grupėje koreliavo su depresiškumu pagal HADD (5.3.4-3 lentelė) ir mieguistumu pagal ESS (5.3.4-2 lentelė), o mažesnis pirmu bandymu pasiektų stadijų skaičius ir teisingai atliktų pirmu bandymu skaičius koreliavo su didesniu nuovargio įverčiu pagal PFS (tačiau šie rodikliai taip pat koreliavo su nuovargiu ir kontrolinių asmenų grupėje). Tačiau kontrolinėje grupėje koreliacijos tarp PAL rezultatų ir depresijos nenustatėme, o su mieguistumu koreliavo tik pirmu bandymu įvykdytų užduočių ir pirmu bandymu pasiektų stadijų skaičius.

Kadangi PL grupės ir kontrolinių asmenų depresijos ir mieguistumo įverčiai reikšmingai skyrėsi, vertindami PAL testo rezultatus turime atsižvelgti į šių nemotorinių simptomų įtaką epizodinės atminties rodikliams.

5.3.4-2 lentelė. PL ir kontrolinių tiriamųjų PAL rezultatų ryšio su demografiniais, mieguistumo, nuovargio rodikliais palyginimas

	Amžius, metais			**Išsilavinimas, metais**			**ESS bendras įvertis**			**PFS bendras įvertis**		
	PL		**K**	**PL**		**K**	**PL**		**K**	**PL**		**K**
	r	**p**	**p**	**r**	**p**	**p**	**r**	**p**	**p**	**r**	**p**	**p**
PALfirme	**-0,243**	**0,009**	0,174	0,056	0,555	0,259	**0,246**	**0,008**	**0,019**	**-0,221**	**0,018**	**0,019**
PALMeer	**0,327**	**0,000**	0,222	-0,076	0,418	0,735	**-0,216**	**0,021**	0,262	0,105	0,263	0,262
PALstage	**-0,306**	**0,001**	0,153	0,028	0,770	0,781	**0,240**	**0,010**	0,228	-0,159	0,091	0,228
PALstfir	-0,003	0,973	0,584	0,098	0,297	0,111	**0,224**	**0,016**	**0,012**	**-0,212**	**0,023**	**0,012**
PALtoerad	**0,357**	**0,000**	0,165	-0,027	0,775	0,816	**-0,212**	**0,023**	0,139	0,038	0,688	0,139
PALtotrad	**0,323**	**0,000**	0,222	-0,075	0,424	0,735	**-0,218**	**0,019**	0,262	0,108	0,250	0,262

Paaiškinimai: PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, PL – Parkinsono liga, K – kontrolinė grupė, PALfirm- PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALMeer- PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALstage - PAL įvykdytos stadijos, PALstfir - PAL pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos, PALtoerad - PAL visos klaidos, PALtotrad -PAL visi bandymai, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, PFS – PL nuovargio skalė

5.3.4-3 lentelė. PL ir kontrolinių tiriamųjų PAL rezultatų ryšio su nuotaikos rodikliais palyginimas

	HAD bendras įvertis			HAD depresijos bendras įvertis			HAD nerimo bendras įvertis		
	PL		K	PL		K	PL		K
	r	p	p	r	p	p	r	p	p
PALfirme	-0,162	0,084	0,907	**-0,241**	**0,01**	0,545	-0,083	0,375	0,545
PALMeer	0,180	0,055	0,721	**0,288**	**0,002**	0,949	0,031	0,739	0,949
PALstage	**-0,404**	0,000	0,266	**-0,492**	**0,000**	0,194	**-0,239**	**0,010**	0,194
PALstfir	**-0,255**	0,006	0,738	**-0,273**	**0,003**	0,393	-0,161	0,085	0,393
PALtoerad	0,127	0,175	0,728	**0,241**	**0,009**	0,991	-0,010	0,917	0,991
PALtotrad	0,184	0,05	0,721	**0,294**	**0,001**	0,949	0,028	0,763	0,949

Paaiškinimai: PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, PL – Parkinsono liga, K – kontrolinė grupė, PALfirm- PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALMeer- PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALstage - PAL įvykdytos stadijos, PALstfir - PAL pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos, PALtoerad - PAL visos klaidos, PALtotrad -PAL visi bandymai, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė

Stipraus PAL rezultatų ryšio su PDSS įvertinta miego kokybe nenustatėme, tačiau pastebėjome reikšmingų skirtumų: PL sergančiųjų PAL stadija nekoreliavo nei su bendru, nei su atskirų domenų įverčiais, o kontrolinių asmenų PAL stadija buvo reikšmingai susijusi su bendra miego kokybe ir nemigos domeno įverčiu, t.y., mažesnę stadiją pasiekė tie kontroliniai tiriamieji, kurie blogiau įvertino savo bendrą miego kokybę ir miego iniciaciją bei tęstinumą. PL pacientų pirmu bandymu mažesnis įveiktų stadijų skaičius buvo susijęs su sunkesniu PDSS neramumo domeno įverčiu (r=0,234, p=0,012), o kontrolinėje grupėje koreliavo su bendra miego kokybe, atgaivos po miego stoka, judėjimo domeno įverčiu. PL sergančiųjų bendras klaidų ir bandymų skaičius koreliavo su PDSS suvokimo (psichozės) domeno įverčiu (atitinkamai, r=-0,265, p=0,014; r=-0,263, p=0,014).

Taigi, apibendrinant šiame poskyryje pateiktus duomenis, ankstyva PL sergančiųjų epizodinė atmintis ir išmokimas, remiantis PAL testu, labiau susiję su amžiumi, depresija ir mieguistumu, o nesergančiųjų PL – labiau su miego kokybe. Abiejų grupių tiriamųjų PAL rezultatai buvo susiję su nuovargiu.

PAL rezultatų ryšys su PL sunkumu. Nagrinėdami PAL testo rezultatų ryšį su PL sunkumo kriterijais ir klinikinių simptomų įvairove, stipraus ryšio tarp epizodinės atminties bei išmokimo ir PL sunkumo rodiklių nenustatėme. PAL stadija nekoreliavo nei su ligos sunkumu pagal UPLVS, nei su atskirų poskalių įverčiais, nei su ligos trukme nuo simptomų atsiradimo. Pastebėjome PAL pasiektos stadijos rezultato silpną sąsają su ašinių simptomų įtaka kasdienei veiklai (r=-0,285, p=0,002),. Kitų PAL rodiklių silpna koreliacija su bendru

UPLVS ir UPLVS III poskalės įverčiu demonstravo, kad bendras klaidų skaičius didėja, sunkėjant paciento motorinei ir bendrai funkcinei būklei. PAL stadijos, pasiektos pirmu bandymu, vidutiniškai koreliavo su tremoro sunkumu (r=-0,306, p=0,001) ir UPLVS II (r=0,360, p=0,000), kiti ryšiai buvo silpnesni. Nei vienas PAL rodiklis nekoreliavo su bradikineze ir ašiniais simptomais pagal motorinę poskalę. Taigi, apibendrindami koreliacinės analizės duomenis, galime teigti, kad svarbiausi išmokimo testo rodikliai su PL sunkumu, įvertintu UPLVS skale, nekoreliavo, o regos stimulų interpretaciją ir elgesio strategiją demonstruojantys PAL rodikliai buvo susiję su ligos sunkumu ir motorinių simptomų našta.

Vienpusės PL pogrupio PAL testo rezultatai. Vienpusės PL pogrupio rezultatų analizė atskleidė reikšmingus PAL testo rezultatų skirtumus, lyginant su kontroliniais asmenimis (5.3.4-4 lentelė): skiriasi pirmu bandymu atliktų užduočių skaičius, bendras visų ir vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, tačiau esminis išmokimo gebėjimą demonstruojantis rodiklis – pasiekta stadija – nesiskiria. Analogiškas dėsningumas atsiskleidė ir analizuojant negydytos vienpusės PL pogrupį. Lyginant vienpusės ir generalizuotos PL pogrupius tarpusavyje, reikšmingų skirtumų nenustatėme. Taigi, PAL rezultatų palyginimas tarp pogrupių suteikė duomenų, kad ankstyviausios motorinės PL stadijos metu tiriamųjų epizodinės atminties rodikliai yra blogesni nei kontrolinių asmenų, tačiau ligos generalizacijos proceso neatspindi, o epizodinės atminties visuminis sutrikimas nėra būdingas, – įsiminimo ir išmokimo proceso kokybę stipriau veikia dėmesio bei darbinės atminties kokybės pablogėjimas.

5.3.4-4 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų PAL testo rezultatų porinis palyginimas (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	N	V	SN	p*	p**
PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALfitrme	vienpusė PL	71	16,11	3,50	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	15,50	2,91	**0,000**	
	generalizuota PL	44	15,39	4,36		0,310
PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALmeer	vienpusė PL	71	3,14	1,76	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	3,38	1,87	**0,000**	
	generalizuota PL	44	3,46	2,69		0,480
PAL vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALmetr	vienpusė PL	71	2,08	0,59	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	2,16	0,66	**0,000**	
	generalizuota PL	44	2,29	0,97		0,185
PAL įvykdytos stadijos, PALstage	vienpusė PL	71	7,70	0,64	0,126	
	negydyta vienpusė PL	42	7,50	0,77	0,083	
	generalizuota PL	44	7,59	0,82		0,436
PAL pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos, PALStfir	vienpusė PL	71	5,11	0,98	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	5,07	0,97	**0,000**	

	generalizuota PL	44	4,80	1,07		0,106
PAL visos klaidos, PALtoerad	vienpusė PL	71	31,25	28,35	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	37,45	34,17	**0,000**	
	generalizuota PL	44	38,89	40,38		0,276
PAL visi bandymai, PALtotrad	vienpusė PL	71	16,80	5,30	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	17,64	6,11	**0,000**	
	generalizuota PL	44	18,84	8,45		0,156

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, p – p reikšmė, * p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroliniais asmenimis, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą , ** p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančiuosius su generalizuota PL sergančiaisiais, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

Atlikę PAL testo rodiklių ryšio su PL sunkumu, įvertintu pagal UPLVS ir PL stadiją, regresinę analizę, turime pagrindo teigti, kad PAL testo rezultatai nesusiję su PL stadija, nes regresijos koeficientas R ir determinacijos koeficientas artimas 0 arba reikšmingumo lygmuo viršija>0,05. Taigi, ankstyvoje PL stadijoje ligos sunkumas, išreikštas UPLVS įverčiu ir PL stadija, neturi ryšio su epizodinės atminties bei išmokimo rodikliais, įvertintais PAL testu: nekoreliuoja su atminties ir išmokimo rodikliais ir jų nesąlygoja.

PAL ir kitų CANTAB testų rezultatų palyginimas. Lygindami CANTAB testų rezultatus, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus, kontroliniais kintamaisiais pasirinkę išsilavinimą, amžių, nuovargį ir mieguistumą. Nustatėme stiprią (koreliacijos koeficientas r>0,7) PL sergančiųjų epizodinės atminties bei išmokimo duomenų koreliaciją su strategijos bei planavimo OTS testo duomenimis, kurios aprašymas buvo pateiktas ankstesniame skirsnyje (OTS, 5.3.3.). PAL rezultatų koreliacijos koeficientai su dėmesio ir semantinės atminties testais pateikta 5.3.4-5 lentelėje. PAL rezultatai reikšmingai koreliavo su dėmesio tyrimo rezultatais, ypač su greito regimosios informacijos apdorojimo (RVPtohit, RVPprhit, RVPtomis) ir stimulų blokavimo (RVPprfal) rodikliais, stebima vidutinio stiprumo koreliacija ir su erdvinio dėmesio apimties testo rodikliais, ypač dėmesio koncentracijos pajėgumą atspindinčiu SSPtoer; su dėmesio apimtį matuojančiu rodikliu SSPSpan logiškai koreliuoja PAL pirmu bandymu atlikta stadija, PAL stadija ir ir PAL bendras klaidų skaičius. Visi PAL rodikliai, išskyrus PALfirme, koreliuoja su semantinės atminties vertinimo rezultatu. PAL stadija ir užduočių skaičius taip pat koreliavo su erdvinio atpažinimo (SRM, 5.3.7) ir erdvinės darbinės atminties tyrimo (SWM, 5.3.8) rezultatais.

Apibendrinant analizės metu gautus duomenis, ankstyva PL sergančiųjų epizodinės atminties rezultatai labiausiai susiję su frontostriatines funkcijas atspindinčiais kitų testų rezultatais - dėmesio kokybiniais aspektais, taip pat su gebėjimo susieti, užkoduoti ir išlaikyti epizodinę informaciją kokybe.

5.3.4-5 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų PAL rezultatų reikšminga dalinė koreliacija su dėmesį ir semantinę atmintį vertinančių testų rodikliai, kontroliniais kintamaisiais pasirinkus išsilavinimą, PFS, ESS

		CRT Mecolat	RVP Mecolat	RVP prfal	RVP prhit	RVP tohit	RVP tomis	SSP toer	SSP Span	GNT toco
PALfirme	r	0,124	-0,172	**-0,225**	**0,469**	**0,468**	**-0,468**	**-0,229**	**0,263**	0,096
	p	0,192	0,070	**0,017**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,015**	**0,005**	0,312
PALMeer	r	-0,001	0,112	**0,241**	**-0,360**	**-0,359**	**0,360**	**0,193**	-0,186	**-0,297**
	p	0,995	0,238	**0,011**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,041**	0,050	**0,001**
PALMetr	r	0,015	**0,219**	**0,242**	**-0,377**	**-0,376**	**0,379**	**0,250**	-0,119	**-0,356**
	p	0,874	**0,020**	**0,010**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,008**	0,211	**0,000**
PALstage	r	**-0,238**	**-0,331**	**-0,368**	**0,244**	**0,241**	**-0,243**	**-0,329**	**0,250**	**0,321**
	p	**0,011**	**0,000**	**0,000**	**0,010**	**0,010**	**0,010**	**0,000**	**0,008**	**0,001**
PALstfir	r	-0,144	**-0,289**	**-0,370**	**0,246**	**0,245**	**-0,249**	**-0,288**	0,118	**0,221**
	p	0,131	**0,002**	**0,000**	**0,009**	**0,009**	**0,008**	**0,002**	0,214	**0,019**
PALtoerad	r	**0,189**	**0,317**	**0,397**	**-0,340**	**-0,338**	**0,340**	**0,332**	**-0,211**	**-0,343**
	p	**0,045**	**0,001**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0.000**	**0,026**	**0,000**
PALtotrad	r	0,083	**0,293**	**0,317**	**-0,372**	**-0,370**	**0,373**	**0,287**	-0,137	**-0,339**
	p	0,386	**0,002**	**0,001**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,002**	0,151	**0,000**

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, PFS – PL nuovargio sunkumo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, , PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, RVP – greito regimosios informacijos apdorojimo testas, GNT - laipsniško įvardinimo testas, SSP – erdvinės dėmesio apimties testa, PALfirme - PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALMetr - PAL vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALstage - PAL įvykdytos stadijos, PALstfir - PAL pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos, PAL Meer - PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALtoerad - PAL visos klaidos, PALtotrad - PAL visi bandymai,*p<0,05,**p<0,001

5.3.5. Laipsniško įvardinimo testo, GNT, rezultatai

Laipsniško įvardinimo testą GNT blogiau atliko ankstyva PL sergantieji – rodikliai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės asmenų rezultatų. Nustatėme, kad ir PL sergančios, ir kontrolinės grupės moterys teisingai įvardino daugiau objektų negu vyrai, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. GNT testo rezultatai pateikiami 5.3.5-1 lentelėje.

5.3.5-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų GNT testo rezultatai

	PL sergantieji (N=115)	Kontroliniai asmenys (N=42)	PL sergančios moterys (N=60)	PL sergantys vyrai (N=55)	Kontrolinės grupės moterys (N=22)	Kontrolinės grupės vyrai (N=20)
p reikšmė	0,000*		0,134**		0,585***	
GNTPerco	72,75±18,84	92,86±9,53	75,28±18,20	69,99±19,31	93,64±10,59	92,00±8,40
GNTToco	21,83±5,65	27,86±2,86	22,58±5,46	21,00±5,79	28,09±3,18	27,60±2,52
GNTToer	8,17±5,65	2,14±2,86	7,42±5,46	9,00±5,79	1,91±3,18	2,40±2,52

Paaiškinimai: GNT - Laipsniško įvardinimo testas, PL – Parkinsono liga, N – skaičius, GNTPerco – GNT teisingų atsakymų dalis, % , GNTToco – GNT teisingų atsakymų absoliutus skaičius, GNTToer – bendras klaidų skaičius, * p reikšmė gauta lyginant PL sergančius su kontroline grupe, ** p reikšmė gauta lyginant PL sergančius pagal lytį, *** p reikšmė gauta lyginant kontrolinius asmenis pagal lytį

Remiantis dispersinės analizės rezultatais, GNT rezultatas vidutiniškai susijęs su priklausomybe PL grupei (ETA=0,469, ETA²=0,220, Fišerio statistikos reikšmė F=43,605, p=0,000).

Nei vienas iš GNT rodiklių patikimai nesiskyrė tarp PL grupės dešiniarankių ir kairiarankių (p=0,743), uoslės sutrikimą nurodžiusiųjų ir uosle nesiskundusiųjų (p=0,246), pagal simptomų buvimą dominantinėje pusėje (p=0,816), subjektyvius skundus nuovargiu (p=0,170), subjektyvų atgaivos jausmą po miego (p=0,523), tikėtiną REM miego parasomniją anamnezėje (p=0,678).

Tirdami įvardinimo ryšį su motorinių PL simptomų įvairove, nustatėme, kad semantinės atminties ir įvardinimo rezultatai reikšmingai nesiskyrė pacientų, kuriems vyravo tremoras, ir tų, kuriems vyravo rigidiškumas/bradikinezė (p=0,071). GNT užduočių skirtumas tarp pacientų, kurie subjektyviai skundėsi atmintimi, ir tų, kurie skundų neturėjo, nebuvo reikšmingas (p=0,117). PL sergančiųjų GNT rezultatai stipriausiai teigiamai koreliavo su mokymosi trukme, tokį patį dėsningumą nustatėme ir kontrolinėje grupėje. Pacientų semantinės atminties rodikliai buvo neigiamai susiję su nuovargio sunkumu pagal PFS, gyvenimo kokybe pagal PDQ39, nerimo ir depresijos įverčiais pagal HAD, miego kokybe pagal PDSS; kontrolinės grupės tiriamųjų GNT rezultatų ryšio su šiais faktoriais nenustatėme. Ankstyva PL sergančiųjų GNT testo bendro teisingų atsakymų skaičiaus reikšminga koreliacija su nekognityviniais kintamaisiais pagal ryšio stiprumą pateikiama 5.3.5-2 lentelėje. GNTToCo nekoreliavo su amžiumi, PL trukme, PL stadija pagal HY, funkcinės būklės sunkumu pagal UPLVS, mieguistumo įverčiu pagal ESS, MMSE rezultatu.

5.3.5-2 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų GNT testo bendro teisingų atsakymų skaičiaus reikšminga koreliacija su nekognityviniais kintamaisiais pagal ryšio stiprumą

Su GNT susiję kintamieji	Koreliacijos koeficientas	p reikšmė*	p reikšmė**
Mokymosi trukmė	0,499	**0,000**	**0,045**
PFS bendras įvertis	-0,431	**0,000**	0,167
HAD bendras įvertis	-0,407	**0,000**	0,836
PDQ39 bendras įvertis	-0,406	**0,000**	0,947
HADD depresijos įvertis	-0,398	**0,000**	0,840
HADN nerimo įvertis	-0,393	**0,000**	0,583
PDSS bendras įvertis	0,282	**0,009**	0,492

Paaiškinimai: GNT - Laipsniško įvardinimo testas, PFS –, HAD – ligoninės depresijos ir nerimo skalės bendras įvertis, PDQ39 – PL gyvenimo kokybės skalė, HADD - ligoninės depresijos ir nerimo skalės depresijos įvertis, HADN - ligoninės depresijos ir nerimo skalės nerimo įvertis, PDSS - PL miego kokybės skalė, * pateikiama p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0 PL grupėje ,** pateikiama p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0 kontrolinėje grupėje

Ankstyva PL sergančiųjų GNT testo bendro teisingų atsakymų skaičiaus reikšminga dalinė koreliacija su kitų CANTAB testų kintamaisiais pagal ryšio stiprumą pateikta 5.3.5-3

lentelėje. GNTToCo nekoreliavo su CRT, SSP (nors Kruskalio-Voliso testas parodė patikimą skirtumą tarp GNTToco ir SSPSpan pogrupiuose, p=0,000), silpnai koreliavo su pavieniais RVP, SRM ir SWM rodikliais.

5.3.5-3 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų GNT bendro teisingų atsakymų skaičiaus reikšminga dalinė koreliacija su kitų kognityvinių testų kintamaisiais pagal ryšio stiprumą, kontroliniais kintamaisiais pasirinkus išsilavinimą, PFS, ESS

Su GNT susiję kintamieji	Dalinės koreliacijos koeficientas*	p reikšmė**
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo OTSMelatco	**-0,373**	**0,000**
PAL vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo PALMetr	**-0,356**	**0,000**
CGT svarstymo laikas CGTdelti	**0,350**	**0,000**
PAL bendras bandymų skaičius PALtoerad	**-0,343**	**0,000**
PAL bendras bandymų skaičius PALtotrad	**-0,339**	**0,000**
CGT delsimo latencijos koeficientas,CGTdelav	**-0,332**	**0,000**
PAL stadija PALstage	**0,321**	**0,001**
SWM strategija PALMeer	**-0,297**	**0,001**
SWM strategija SWMstrat	**0,241**	**0,002**
SRM teisingų atsakymų skaičius SRMnumco	**0,221**	**0,005**
PAL stadija, įvykdyta pirmu bandymu PALstfir	**0,221**	**0,005**
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo OTSMelatch	**-0,219**	**0,015**
RVP teisingai atpažintų sekų skaičius RVPtohit	**0,219**	**0,015**

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, PFS – PL nuovargio sunkumo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, GNT - Laipsniško įvardinimo testas, * kontroliniais kintamaisiais laikoma mokymosi trukmė, nuovargio sunkumas pagal PFS ir mieguistumas pagal ESS,** pateikiama p reikšmė, skirta tikrinti, ar dalinės koreliacijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0

Tirdami ankstyviausios PL stadijos semantinės atminties rodiklius, atskirai išanalizavome motorine vienpuse PL sergančiųjų GNT rezultatus ir palyginome su kontroline grupe bei generalizuotos ankstyvos PL pogrupiu dvipusiu T-testu, kontroliniais kintamaisiais pasirinkę amžių, išsilavinimą, PFS, ESS. Vienpuse PL sergančiųjų GNT testo rezultatų porinis palyginimas su kontroline grupe ir kitais PL pogrupiais pateiktas lentelėje. Vienpuse PL sergantieji, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, teisingai įvardino mažiau objektų ir padarė daugiau klaidų nei kontrolinės grupės tiriamieji, tačiau klydo mažiau nei tie, kurių PL buvo generalizuota. Taip pat, norėdami išvengti potencialios vaistų įtakos įvardinimo funkcijai, palyginome negydytos vienpusės PL ir kontrolinės grupės GNT rezultatus. Sergančių vienpuse PL ir vaistų nevartojančių tiriamųjų GNT testo rezultatai reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės asmenų (žr. 5.3.5-4 lentelę). Tirdami, kiek semantinės atminties būklę atspindinčio įvardinimo testo rezultatas susijęs su PL sunkumu, įvertintu pagal Hoehn-Yahr ir UPLVS, atlikome regresinę analizę ir nustatėme, kad GNTtoco susijęs su PL sunkumu reikšmingai, bet silpnai (daugialypės regresijos koeficientas R=-0,233, p=0,019), bet ligos sunkumo įvertis GNT rezultato paaiskinti negali (determinacijos koeficientas R^2=0,054). Padarėme išvadą, kad semantinės atminties ir įvardinimo sutrikimas, remiantis GNT testo rezultatais, yra būdingas jau ankstyvai motorinei

PL stadijai ir, ligai progresuojant, blogėja, tačiau pats PL sunkumas šio kognityvinės funkcijos sutrikimo nenulemia.

5.3.5-4 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų GNT testo rezultatų porinis palyginimas (PI 95%)

Rodikliai	Vienpuse PL sergantieji (N=71)	Generalizuota PL sergantieji (N=44)	Negydyta vienpuse PL sergantieji (N=42)
p reikšmė	**0,000****	**0,014***	**0,000****
GNTPerco	76,57±13,85	66,59±23,79	75,00±13,67
GNTToco	22,97±4,15	19,98±7,14	22,50±4,10
GNTToer	7,03±4,15	10,02±7,14	7,50±4,10

Paaiškinimai: GNT - Laipsniško įvardinimo testas, PL – Parkinsono liga, N – skaičius, GNTPerco – GNT teisingų atsakymų dalis, % , GNTToco – GNT teisingų atsakymų absoliutus skaičius, GNTToer – bendras klaidų skaičius, * p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su generalizuota, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą,
** p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroline grupe, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

5.3.6. Erdvinės dėmesio apimties testo, SSP, rezultatai

Erdvinės dėmesio apimties testo SSP rezultatai buvo reikšmingai blogesni PL sergančiųjų grupėje. Visi kontrolinės grupės asmenys teisingai pakartojo 5 narių (dėžučių) seką, o PL grupėje tai pavyko tik 91 (79,1%) tiriamajam (5.3.6-1 lentelė). Tik 11 (9,6%) pacientų įsiminė 7 narių seką, kurią teisingai pakartojo net 24 (57%) kontrolinės grupės tiriamieji. Nei vienas PL sergantysis neįsiminė ilgesnės nei 7 narių sekos, tuo tarpu kontrolinėje grupėje tai pavyko 17 (40,5%) asmenų. Dėmesio erdvinę apimtį atitinkantis didžiausias teisingas pakartotos sekos narių skaičius svyravo nuo 2 iki 7 PL sergančiųjų grupėje ir nuo 5 iki 9 kontrolinėje grupėje.

5.3.6-1 lentelė. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų pasiskirstymas pagal SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičių

Erdvinio dėmesio testo SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičius		Tiriamųjų skaičius, N	Tiriamųjų skaičius, %	Pasiskirstymas tiriamųjų grupėje, %
Sergantieji ankstyva Parkinsono liga	2,00	2	1,7	1,7
	3,00	42	36,5	38,3
	4,00	13	11,3	49,6
	5,00	34	29,6	79,1
	6,00	13	11,3	90,4
	7,00	11	9,6	100,0
	Viso	115	100,0	
Kontroliniai asmenys	5,00	13	31,0	31,0
	6,00	5	11,9	42,9
	7,00	7	16,7	59,5
	8,00	8	19,0	78,6

	9,00	9	21,4	100,0
	Viso	42	100,0	

Pacientų teisingai atkartota ilgiausia seka buvo trumpesnė negu kontrolinės grupės tiriamųjų (vidurkis±SN, atitinkamai, 4,41±1,38 ir 6,88±1,56, p<0,001), žr. 5.3.6-2 lentelę.

5.3.6-2 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų SSP testo rezultatai (PI 95%)

	PL sergantieji (N=115)				**Kontroliniai asmenys (N=42)**				**p reikšmė**
	V±SN	Mažiausia vertė	Didžiausia vertė	Mediana	V±SN	Mažiausia vertė	Didžiausia vertė	Mediana	
SSPSpan	4,41±1,38	2,00	7,00	5,00	6,88±1,56	5,00	9,00	7,00	**0,000**
SSPToerr	10,32±3,73	3,00	23,00	10,00	13,93±4,63	8,00	22,00	13,00	**0,000**
SSPTouser	1,39±1,38	0,00	6,00	1,00	2,14±2,05	0,00	7,00	2,00	**0,010**
SSPNuatt	7,02±1,98	3,00	13,00	7,00	9,67±1,96	7,00	13,00	10,00	**0,000**
SSPMistatt	1,48±0,33	0,57	2,29	1,50	1,44±0,36	0,80	2,22	1,43	0,531

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SSP - erdvinės dėmesio apimties testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, V±SN - vidurkis±standartinis nuokrypis, SSPSpan – SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičius, SSPToerr – SSP bendras klaidų skaičius, SSPTouser – SSP bendras techninių klaidų skaičius, SSPNuatt – SSP bendras bandymų skaičius, SSPMistatt – SSP klaidų skaičius vienam bandymui

Abiejų grupių vyrų ir moterų SSP didžiausias teisingai pakartotos sekos ilgis reikšmingai nesiskyrė (p>0,05). CANTAB programos apskaičiuotas bendras SSP klaidų skaičius SSPtoer, kaip ir techninių klaidų skaičius SSPtouser, PL sergančiųjų grupėje buvo mažesnis negu kontrolinių tiriamųjų. Tikėdamiesi pagrįsti šį skirtumą įveiktų pakopų skaičiumi, apskaičiavome išvestinius rodiklius - SSP bendrą bandymų skaičių, lygų visų pakopų bandymų sumai (išvestinis kintamasis SSPNuatt=SSPNuat2+ SSPNuat3+ SSPNuat4+ SSPNuat5+ SSPNuat6+ SSPNuat7+ SSPNuat8+ SSPNuat9) ir SSP vidutinį klaidų skaičių vienam bandymui (išvestinis kintamasis SSPMistatt=SSPToer/SSPNuatt). Nustatėme, kad PL sergantieji atliko mažiau bandymų nei kontroliniai asmenys (SSPNuatt, atitinkamai, 7,02±1,98 ir 9,67±1,96, p<0,001), o vidutinis klaidų skaičius vienam bandymui nesiskyrė (SSPMistatt, atitinkamai, 1,48±0,33 ir 1,44±0,36, p>0,05).

Palyginome sergančiųjų PL ir kontrolinių tiriamųjų SSP testo skirtingų pakopų rezultatus. Dispersinės analizės metu, atmetus hipotezę apie dispersijų lygybę, hipotezei apie vidurkių lygybę tikrinti vietoje Fišerio kriterijaus naudojome Velšo arba Brauno-Forsaito kriterijus. PL sergantys asmenys SSP užduotis visose pakopose atliko lėčiau nei kontrolinės grupės tiriamieji. Reikšmingai skyrėsi vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo 2, 4 ir 6 dėžučių stadijose: pradinėse stadijose pacientai ilgiau užtruko iki pirmo pasirinkimo pradėdami atkartoti seką (3123,11±897,97 ir 2551,40±578,86, p=0,000). Tik 6 dėžučių stadijoje, kurią įveikti pavyko vos 24 sergantiems PL (20,1%), kontrolinės grupės asmenys svarstė šiek tiek ilgiau (p=0,016), o kitose pakopose laikas iki pirmo pasirinkimo nesiskyrė. Vidutinis laikas

iki paskutinio pasirinkimo visose pakopose buvo ilgesnis PL sergančiųjų grupėje ($p<0,05$), tik 5 dėžučių stadijoje skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens ($p=0,789$). Laikas iki paskutinio pasirinkimo nuosekliai ilgėjo didėjant sekos narių skaičiui, kol paskutinėse stadijose skirtumas tapo ypač žymus: 7 dėžučių stadijoje PL grupės tiriamųjų vidurkis buvo 14171,21± 9877,53 ms (kontrolinių asmenų 9592,59±3780,14 ms, $p=0,025$), o 8 dėžučių stadijoje, atitinkamai, 15892,88± 2092,09 ms ir 8396,98±1769,52 ms, $p=0,000$. PL sergantieji atliko daugiau bandymų nei kontroliniai asmenys kiekvienos SSP testo pakopos metu ($p<0,05$), tik 3 dėžučių stadijoje skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens.

Regresinės analizės metodu tirdami ryšį tarp priklausomybės PL arba kontrolinei grupei ir SSP testo rodiklių (kiek SSP rezultato galima paaiškinti PL), nustatėme, kad stipriausiai susijęs buvo SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičius (Eta=0,611, $Eta^2=0,373$, $p=0,000$), mažiau – bendras bandymų skaičius (Eta=0,513, $Eta^2=0,264$, $p=0,000$), o klaidų skaičius/1 bandymui nebuvo susijęs su priklausomybe vienai iš tiriamųjų grupių.

SSP rezultatų ryšys su demografiniais rodikliais. Ištyrėme SSP testo rezultatų ryšį su demografiniais rodikliais. SSP teisingai atkartota ilgiausia seka ir SSP klaidų skaičius/vienas bandymui nekoreliavo su amžiumi, lytimi, savarankiškumo laipsniu pagal Švabo-Inglando skalę, komorbidiškumu, dominuojančia kūno puse, subjektyviais skundais atmintimi, miego trukme. SSPSpan koreliavo su mokymosi trukme ($r=0,287$, $p=0,002$), o SSPMistatt su išsilavinimu nekoreliavo.

Erdvinė dėmesio apimtis buvo vidutiniškai stipriai susijusi su darbiniu užimtumu (Spirmano rho=0,419, $p=0,000$, Eta=0,418, $Eta^2=0,175$): dirbantys asmenys teisingai atkartojo ilgesnę seką (4,79±1,40, didžiausia vertė 7,00; $p=0,000$) nei nedirbantys ir senatvės pensininkai (atitinkamai, 3,57±0,98 ir 3,54±0,79, didžiausia vertė abiejuose pogrupiuose 5,00; $p=0,000$), tačiau vidutinis klaidų skaičius/vienam bandymui tarp šių grupių reikšmingai nesiskyrė. Asmenų, įgijusių aukštąjį išsilavinimą, erdvinės dėmesio apimties svarbiausias rodiklis SSPSpan buvo didesnis nei specialųjį vidurinį ar nebaigtą vidurinį išsilavinimą įgijusių tiriamųjų ($p=0,002$).

SSPSpan silpnai koreliavo su bendru HAD (Spirmano rho=-0,205, $p=0,028$) ir HADD įverčiu (Spirmano rho=-0,195, $p=0,037$) ir nekoreliavo su nerimu pagal HAD. SSPMistatt nekoreliavo nei su HAD, nei su HADD ir HADN.

SSP ilgiausios sekos dėžučių skaičius neigiamai koreliavo su PDSS bendros miego kokybės ($r=-0,203$, $p=0,029$), nemigos ($r=-0,243$, $p=0,009$), psichozės ($r=-0,350$, $p=0,000$), nikturijos domenų įverčiais ($r=-0,213$, $p=0,022$), o SSP klaidų skaičius/1 bandymui su miego kokybės rezultatais pagal PDSS nekoreliavo. SSPSpan koreliavo su subjektyviu poilsiu po miego

(Spirmano rho=-0,356, p=0,000) ir tikėtina REM miego parasomnija (Spirmano rho=0,375, p=0,000).

Reikšmingo SSPSpan ir SSPMistatt ryšio su nuovargio įverčiu pagal PFS nenustatėme. Su subjektyviais skundais nuovargiu reikšmingai, tačiau silpnai koreliavo SSPMistatt (Spirmano rho=-0,239, p=0,010), o SSPSpan nekoreliavo. SSPSpan koreliavo su mieguistumu pagal ESS (r=0,294, p=0,001), o SSPMistatt ryšio su mieguistumu dieną nenustatėme.

SSP ir PL sunkumo rodikliai. SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos narių skaičius reikšmingai neigiamai koreliavo su PL stadija pagal Hoehn-Yahr (Spirmano rho=-0,306, p=0,001), bei subjektyvia ligos trukme nuo simptomų pradžios (Spirmano rho=-0,475, p=0,000) ir laiku nuo PL diagnozės nustatymo (Spirmano rho=-0,325, p=0,000). SSPSpan neigiamai koreliavo su bendru UPLVS įverčiu, taip pat su kasdienės veiklos ir motorinės būklės poskalių rezultatais (atitinkamai, rho=-0,377, p=0,000; rho=-0,472, p=0,000; rho=-0,270, p=0,004), bet nekoreliavo su kognityvinės ir komplikacijų poskalių įverčiais. SSPMistatt su ligos stadija, trukme, funkcine būkle pagal UPLVS nekoreliavo. Nei SSPSpan, nei SSPMistatt nekoreliavo su kūno puse, kurioje dominuoja PL simptomai, vyraujančių motorinių simptomų tipu, sensoriniais simptomais, siejamais su PL, obstipacijomis bei nikturija.

SSP rezultatų palyginimas tarp pogrupių pagal motorinių simptomų generalizaciją. Tirdami ankstyviausios PL stadijos asmenų erdvinę dėmesio apimtį, atskirai išanalizavome motorine vienpuse PL sergančiųjų SSP rezultatus ir palyginome su kontroline grupe bei generalizuotos ankstyvos PL pogrupiu dvipusiu T-testu, kontroliniais kintamaisiais pasirinkę amžių, išsilavinimą, PFS, ESS. Vienpuse PL sergančiųjų SSP testo rezultatų porinis palyginimas su kontroline grupe ir kitais PL pogrupiais pateiktas 5.3.6-3 lentelėje. Vienpuse PL sergantieji, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, atkartojo trumpesnę seką nei kontrolinės grupės tiriamieji (atitinkamai, 4,72±1,50 ir 6,88±1,56, p=0,000). Vienpusės PL pogrupio asmenų rezultatas buvo reikšmingai geresnis negu sergančiųjų generalizuota PL (atitinkamai, 3,91±0,96, p=0,001). Vienpuse PL sergantieji atliko mažiau bandymų nei kontroliniai tiriamieji (atitinkamai, 7,06±1,99 ir 9,67±1,97, p=0,000), tačiau klaidų skaičius vienam bandymui tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Taigi, galime teigti, jog erdvinė dėmesio apimtis sumažėja jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje ir, ligai progresuojant, blogėja, o klaidų skaičius šiame ligos etape nėra didesnis nei kontrolinės grupės asmenų.

Norėdami išvengti potencialios vaistų įtakos erdvinei dėmesio apimčiai ir klaidų skaičiui, palyginome negydytos vienpusės PL ir kontrolinės grupės SSP rezultatus. Sergančių vienpuse

PL ir vaistų nevartojančių tiriamųjų SSP testo rezultatai, sulyginus juos pagal amžiaus, išsilavinimo, nuovargio ir mieguistumo įtaką, taip pat buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės asmenų (5.3.6-3 lentelė): pacientai teisingai atkartojo trumpesnę seką (atitinkamai, 4,05±1,08 ir 6,88±1,56, p=0,000), ir padarė daugiau klaidų/1 bandymui, tik pastarasis skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens (atitinkamai, 1,53±0,33 ir 1,44±0,36, p=0,228).

5.3.6-3 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų SSP testo rezultatų porinis palyginimas (PI 95%)

Rodikliai	Vienpuse PL sergantieji (N=71)	Generalizuota PL sergantieji (N=44)	Negydyta vienpuse PL sergantieji (N=42)
SSPSpan	4,72±1,50 (p=0,000**)	3,91±0,96 (p=0,001*)	4,05±1,08 (p=0,000**)
SSPMistatt	1,49±0,32 (p=0,459**)	1,46±0,35 (p=0,683*)	1,53±0,33 (p=0,228**)
SSPNuatt	7,06±1,99 (p=0,000**)	6,95±1,98 (p=0,790*)	6,76±1,94 (p=0,000**)

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, SSPSpan – teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičius, SSPMistatt – SSP klaidų skaičius/1 bandymui, SSPNuatt - bendras bandymų skaičius,
* p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su generalizuota, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą
** p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroline grupe, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

Tirdami ligos generalizacijos įtaką erdvinio dėmesio apimčiai, nustatėme, kad ligos sunkumo rodikliai (priklausomybė pacientų grupei pagal Hoehn-Yahr stadiją ir funkcinė būklė pagal UPLVS) silpnai veikė SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos dėžučių skaičių, nes daugialypės regresijos koeficientas R=-0,331, p=0,000; klaidų skaičiaus/1 bandymui ryšys su motorinių simptomų generalizacija buvo reikšmingas, tačiau dar silpnesnis. Determinacijos koeficientų vertės nedidelės: SSPSpan R^2=0,110, t.y., PL sunkumo kriterijai gali paaiškinti iki 11% SSP reikšmių sklaidos, kol vertės neišeina iš 95% pasikliovimo intervalo; SSPMistatt R^2=0,067.

SSP rezultatų koreliacija su kitais CANTAB testų rezultatais. Ištyrę SSPSpan ryšį su kitais dėmesio vertinimo rodikliais, nustatėme reikšmingą koreliaciją su regos stimulų apdorojimo kokybiniais rodikliais RVPProhit, RVPTo, RVPTomis, bet nei SSPSpan, nei SSPMistatt nekoreliavo su pasirinkimo reakcijos laiku. SSPSpan stipriausiai koreliavo su užduoties sprendimo laiku (OTSMelatch r=-0,424, p=0,000; SRMMecolat r=-0,408, p=0,000), kiek silpniau su epizodinės atminties (PAL, SWM) bei semantinės atminties rezultatu (GNT), bet nekoreliavo su planavimo ir impulsyvumo koeficientais.

5.3.7. Erdvinės regimosios atminties testo, SRM, rezultatai

PL sergančiųjų SRM testo rezultatai skyrėsi nuo kontrolinių asmenų: pacientai ilgiau užtruko iki teisingo atsakymo (atitinkamai, 2458,19±969,99 ms ir 1467,32±559,30 ms, p=0,000) ir mažiau užduočių įvykdė teisingai: atitinkamai, 15,68±1,49 (78,39±7,45%) ir 17,02±0,90 (85,12±4,48%), p=0,000, iš 20 pateiktų. SRM testo rezultatai pateikti 5.3.7-1 lentelėje.

5.3.7-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų SRM testo rezultatai (PI 95%)

	PL sergantieji (N=115)				**Kontroliniai asmenys (N=42)**				**p reikšmė**
	V±SN	Mažiausia vertė	Didžiausia vertė	Median a	V±SN	Mažiausia vertė	Didžiausia vertė	Mediana	
SRM testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (ms)	2458,19 ±969,99	1082,94	5801,94	2152,40	1467,32 ±559,30	701,59	2267,71	1443,67	**0,000**
SRM teisingų atsakymų skaičius	15,68 ±1,49	12,00	18,00	16,00	17,02 ±0,90	15,00	18,00	17,00	**0,000**
SRM teisingų atsakymų dalis (%)	78,39 ±7,45	60,00	90,00	80,00	85,12 ±4,48	75,00	90,00	85,00	**0,000**

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, N – skaičius, SRM -erdvinės regimosios atminties testas, V±SN - vidurkis±standartinis nuokrypis

Tirdami ryšį tarp priklausomybės PL arba kontrolinei grupei ir SRM testo rodiklių, nustatėme, kad stipriau susijęs buvo SRM vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (Eta=0,488, Eta²=0,201, p=0,000), mažiau – teisingų atsakymų skaičius (Eta koeficientas 0,404, Eta²=0,163, p=0,000).. Nurodytos dvipusės p reikšmės, gautos lyginant grupių vidurkius.

Vyrų ir moterų SRM rezultatai nesiskyrė.

SRM vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (SRMmecol) buvo trumpesnis dirbančių asmenų (2265,44±928,90 ir 3487,35±1025,80, p=0,001), o teisingų atsakymų skaičius (SRMconum) reikšmingai skirtingo darbinio užimtumo pogrupiuose nesiskyrė. SRMconum neigiamai koreliavo su amžiumi (Spirmano rho=-0,305, p=0,001), o SRMmecol su amžiumi nekoreliavo. Abu šie rodikliai koreliavo su išsilavinimu (SRMmecol, Spirmano rho=-0,347, p=0,000; SRMconum, Spirmano rho=0,287, p=0,002). SRMmecol neigiamai koreliavo su savarankiškumo laipsniu pagal Švabo-Inglando skalę (r=-0,375, p=0,000). SRM rodikliai nepriklausė nuo profesinio išsilavinimo, dominuojančios kūno pusės, nekoreliavo su subjektyviais skundais atmintimi, nuovargiu, atgaivos po miego stoka, miego trukme. SRM rodikliai nekoreliavo su depresiškumu ir nerimastingumu pagal HAD/HADD/HADN, nuovargiu pagal PFS, mieguistumu pagal ESS, bendra miego kokybe pagal PDSS.

SRM ir PL sunkumo rodikliai. Tirdami SRM testo rezultatų ryšį su PL sunkumo rodikliais, nustatėme SRMmecol vidutinio stiprumo koreliaciją su PL stadija, funkcinės būklės sunkumu pagal UPLVS ir kognityvinės bei kasdienės veiklos poskalių įverčiais, taip pat silpną koreliaciją su PL trukme nuo subjektyvių simptomų pradžios bei motorinės UPLVS poskalės įverčiu. SRM klaidų skaičius silpnai koreliavo su PL trukme nuo diagnozės nustatymo, bendru funkcinės ir motorinės būklės sunkumu. Rezultatai pateikiami 5.3.7-2 lentelėje.

5.3.7-2 lentelė. Erdvinės regimosios atminties testo ir PL sunkumo ryšio tyrimo rezultatai

	SRMmecol (N=115)		**SRMconum (N=115)**	
	Koreliacijos koeficientas	**p reikšmė**	**Koreliacijos koeficientas**	**p reikšmė**
PLstadija pagal Hoehn-Yahr	**0,416***	**0,000**	-0,016	0,868
PL trukmė nuo diagnozės	-0,033	0,730	**-0,224****	**0,016**
PL trukmė nuo simptomų pradžios	**0,287****	**0,002**	-0,168	0,073
UPLVS bendras	**0,377***	**0,000**	**-0,271****	**0,003**
UPLVS I	**0,411***	**0,000**	0,082	0,384
UPLVS II	**0,424***	**0,000**	-0,180	0,054
UPLVS III	**0,256****	**0,006**	**-0,288****	**0,002**
UPLVS IV	-0,049	0,606	0,183	0,051

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SRMmecol – erdvinės regimosios atminties testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, SRMconum – erdvinės regimosios atminties testo teisingų atsakymų skaičius, UPLVS bendras – Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės bendras rezultatas, balais, UPLVS I - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės I poskalės rezultatas, balais , UPLVS II - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės II poskalės rezultatas, balais , UPLVS III - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės rezultatas, balais , UPLVS IV - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės rezultatas, balais, *koreliacija, kai p<0,001, ** koreliacija, kai p<0,01

SRMmecol buvo reikšmingai didesnis pacientų, kuriems vyravo bradikinezija ir rigidiškumas, nei tų, kuriems vyravo tremoras (atitinkamai, 3021,50±822,10 ir 2495,71±1043,01, p=0,027), taip pat asmenų, kurių motoriniai simptomai vyravo nedominantinėje pusėje, nei tų, kurių motoriniai simptomai vyravo dominantinėje kūno pusėje (atitinkamai, 2760,09±1091,70 ir 2150,98±715,40, p=0,001). SRMconum nekoreliavo su motorinių simptomų tipu ir lokalizacija.

SRM rezultatų palyginimas tarp pogrupių pagal motorinių simptomų generalizaciją.. Vienpuse PL sergančiųjų SRM teisingų atsakymų skaičius buvo mažesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų (atitinkamai, 15,70±1,33 ir 17,02±0,90, p=0,000). Generalizuota PL sergantieji ilgiau svarstė iki teisingo atsakymo (atitinkamai, 2938,33±1002,43 ms ir 2160,63±824,80 ms, p=0,000), tačiau klaidų skaičius abiejuose pogrupiuose pagal motorinių simptomų generalizaciją patikimai nesiskyrė. Palyginę negydytos vienpusės PL ir kontrolinės grupės SRM rezultatus, nustatėme reikšmingą skirtumą su kontrolinės grupės asmenų: pacientai teisingai nurodė mažiau figūrų (15,33±1,37 ir 17,02±0,90, p=0,000) ir ilgiau delsė iki teisingo pasirinkimo (atitinkamai, 2323,49±983,76 ir 1467,32±559,30, p=0,000). Taigi,

galime teigti, jog erdvinė vizualinė atmintis trinka jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje. Psichomotorinės reakcijos jau ankstyvoje stadijoje yra sulėtėjusios ir, ligai progresuojant, blogėja.

Atlikę regresinę analizę, kur priklausomais kintamaisiais pasirinkome SRM rodiklius, o nepriklausomais – PL stadiją ir ligos sunkumą pagal UPLVS, nustatėme vidutinio stiprumo ryšį tarp ligos sunkumo kriterijų ir SRM testo rodiklių (duomenys pateikti 5.3.7-3 lentelėje): SRM vidutinis laikas iki teisingo atsakymo yra vidutiniškai susijęs su PL sunkumu, o SRM teisingų atsakymų skaičius ryšio su ligos sunkumu reikšmingai nesusijęs. Nurodytos dvipusės p reikšmės, rodančios, ar regresijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0. Apibendrinant gautus rezultatus, erdvinės regimosios atminties sutrikimas būdingas ankstyvai motorinės PL stadijai. Su erdvinės regimosios atminties operatyvumu susijęs progresuojantis psichomotorinės reakcijos greičio sulėtėjimas (SRMmecol) geriau atspindi didėjančią ligos simptomų naštą pagal UPLVS, tačiau jo negalima pagrįsti vien PL sunkumu. Taigi, erdvinės regimosios atminties sutrikimas – savarankiškas ankstyvai PL būdingas procesas.

5.3.7-3 lentelė. Erdvinės regimosios atminties testo rodiklių ryšio su PL sunkumo rodikliais regresinės analizės rezultatai

	R	R^2	Eta	Eta^2	F	df	p reikšmė
SRM vidutinis laikas iki teisingo atsakymo * PL stadija/UPLVS	0,436	0,190	0,441	0,195	13,547	2;114	0,000
SRM teisingų atsakymų skaičius * PL stadija/UPLVS	0,041	0,002	0,194	0,038	2,187	2;114	0,117

Paaiškinimai: SRM – erdvinės regimosios atminties testas, PL – Parkinsono liga, UPLVS – Unifikuota PL vertinimo skalė, R – daugialypės koreliacijos koeficientas, R^2 – daugialypės regresijos apibrėžtumo koeficientas
Eta – Eta koeficientas, Eta^2 - Eta apibrėžtumo koeficientas, F - stebėta Fišerio statistikos reikšmė, df - laisvės laipsnių skaičius

SRM rezultatų koreliacija su kitais CANTAB testų rezultatais.

SRM rezultatų koreliacija su kitais CANTAB testų rezultatais pateikta 5.3.7-4 lentelėje. Ištyrę SRMconum ryšį su kitais dėmesio vertinimo rodikliais, nustatėme reikšmingą koreliaciją su greito regos stimulų apdorojimo sulėtėjimu bei kokybės sutrikimu (RVPprhit, RVPtohit, RVPtomis), tačiau nebuvo reikšmingos SRMconum koreliacijos su erdvinę dėmesio apimtį matuojančiu SSPSpan. SRMconum koreliavo su sprendimų priėmimo rodikliais OTS, CGT, bet nekoreliavo su nei vienu SWM rodikliu, silpnai koreliavo su semantinės atminties (GNT) ir išmokimo rodikliais (PAL). Padarėme išvadą, kad sunkesnis regimosios erdvinės orientacijos sutrikimas yra susijęs su blogesne greito regos stimulų apdorojimo kokybe ir operatyvios sprendimų bei elgesio strategijos kūrimu, taip pat su

ilgesniu pasirinkimo reakcijos laiku, tačiau nedubliuoja erdvinės dėmesio apimties, erdvinės darbinės atminties bei išmokimo testų rezultatų.

5.3.7-4 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų SRM rezultatų reikšminga dalinė koreliacija su kitų kognityvinių testų kintamaisiais pagal ryšio stiprumą, kontroliniais kintamaisiais pasirinkus išsilavinimą, PFS, ESS

Su SRM teisingų bandymų skaičiumi susiję kintamieji	Dalinės koreliacijos koeficientas*	p reikšmė**
CGT statoma turimos sumos dalis	-0,404	**0,000**
RVP teisingai atpažintų sekų skaičius	0,401	**0,000**
OTS užduotys įveiktos pirmu bandymu	0,399	**0,000**
RVP teisingo atsakymo tikimybė	0,399	**0,000**
RVP praleistų sekų skaičius	-0,396	**0,000**
OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo	-0,378	**0,000**
CGT rizikos koeficientas	-0,374	**0,000**
CRT vidutinis pasirinkimo reakcijos laikas	-0,362	**0,000**
PALbendras klaidų skaičius	-0,280	**0,003**
PALvidutinis klaidų skaičius iki sėkmės	-0,260	**0,006**
PAL bendras bandymų skaičius	-0,257	**0,006**
PAL užduotys, įveiktos pirmu bandymu	-0,244	**0,010**
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo	-0,243	**0,010**
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo	-0,235	**0,013**
GNT visi teisingi atsakymai	0,221	**0,019**
SSP visos techninės klaidos	-0,220	**0,020**

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, PFS – PL nuovargio sunkumo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, OTS – vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testas, SRM erdvinės regimosios atminties testas, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, CGT – Kembridžo lošimo testas, RVP – greito regimosios informacijos perdirbimo testas, GNT - laipsniško įvardinimo testas, * kontroliniais kintamaisiais laikoma mokymosi trukmė, nuovargio sunkumas pagal PFS ir mieguistumas pagal ESS, ** pateikiama p reikšmė, skirta tikrinti, ar dalinės koreliacijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0

5.3.8. Erdvinės darbinės atminties testo, SWM, rezultatai

Lyginant PL ir kontrolinės grupės SWM testo rezultatus T testu (5.3.8-1 lentelė), dauguma rodiklių reikšmingai skyrėsi: pacientai visose pakopose padarė daugiau vidinių (SWMwer) klaidų, skyrėsi bendras tarpinių (SWMbeer) ir 6 (SWMbeer6) bei 8 (SWMbeer8) dėžučių pakopų, bendras dvigubų (SWMdoer) ir 4 (SWMdoer4) bei 8 (SWMdoer8) dėžučių pakopų, taip pat visų klaidų bendras (SWMtoer), 6 (SWMtoer6) bei 8 (SWMtoer8) dėžučių pakopų skaičius. Pacientų vidutinis laikas iki pirmo atsako buvo ilgesnis (SWMmtfi4, SWMmtfi8), tik 6 dėžučių pakopoje skirtumas nepasiekė reikšmingumo lygmens. PL sergantieji ilgiau užtruko iki paskutinio atsako visose pakopose (SWMrla4, SWMrla6, SWMrla8), jų dėžučių paieškos laikas (SWMtok4, SWMtok6, SWMtok8) visose stadijose buvo ilgesnis. Reikšmingai skyrėsi ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų dėžučių paieškos strategija (atitinkamai 34,86±7,62 ir 32,52±4,87, $p<0,05$) – pacientų buvo blogesnės kokybės.

5.3.8-1 lentelė. PL ir kontrolinių asmenų erdvinės darbinės atminties testo rezultatai

	Ankstyva PL sergantieji (N=115)	Kontroliniai tiriamieji (N=42)	P reikšmė

SWMbeer	38,78±21,57	25,60±14,25	**0,000***
SWMbeer4	1,22±1,87	0,95±1,38	0,514
SWMbeer6	10,50±9,54	6,21±5,05	**0,036****
SWMbeer8	27,06±13,89	18,50±9,05	**0,000***
SWMdoer	2,12±3,63	1,36±2,69	**0,046****
SWMdoer4	0,00±0,00	0,14±0,35	**0,000***
SWMdoer6	0,72±1,96	0,07±0,26	0,102
SWMdoer8	1,40±2,35	1,00±2,36	**0,019****
SWMmtfi4	2419,78±1239,38	1968,87±765,74	**0,007*****
SWMmtfi6	2998,86±1411,20	2561,66±1015,30	0,071
SWMmtfi8	4238,75±3787,08	3218,56±1820,42	**0,018****
SWMmrla4	18070,92±10327,78	15072,14±5139,78	**0,000***
SWMmrla6	32501,67±14689,96	23723,11±7082,94	**0,000***
SWMmrla8	53519,75±21009,56	40502,54±12393,84	**0,000***
SWMmtok4	1561,01±1015,84	1187,53±477,76	**0,000***
SWMmtok6	1620,38±747,81	124592±424,15	**0,000***
SWMmtok8	1838,48±891,96	1342,25±518,40	**0,000***
SWMstrat	34,86±7,62	32,52±4,87	**0,007*****
SWMtoer	40,30±22,07	23,19±17,87	**0,000***
SWMtoer4	1,40±1,92	1,17±1,94	0,110
SWMtoer6	10,83±9,64	4,83±5,49	**0,000***
SWMtoer8	28,07±14,26	17,19±11,62	**0,000***
SWMwer	3,64±5,75	2,19±4,05	**0,009*****
SWMwer4	0,18±0,76	0,50±1,13	**0,017****
SWMwer6	1,05±2,41	0,14±0,52	**0,006*****
SWMwer8	2,41±3,68	1,50±2,84	**0,024****

Paaiškinimai: SWM – erdvinės darbinės atminties testas, PL – Parkinsono liga, N – skaičius, sn – statistiškai nereikšminga, SWMbeer – SWM testo tarpinių klaidų skaičius, SWMdoer – SWM testo dvigubų klaidų skaičius, SWMmtfi – SWM testo vidutinis laikas iki pirmo atsako, SWMmrla – SWM testo vidutinis laikas iki paskutinio atsako, SWMmtok – SWM testo vidutinis dėžučių paieškos laikas, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMwer – SWM testo vidinių klaidų skaičius, * p<0,001, ** p<0,05, *** p<0,01

Su priklausomybe PL sergančiųjų grupei stipriausiai buvo susijęs bendras SWM bendras klaidų skaičius (Eta=0,341, Eta²=0,116, p=), silpnesnis ryšys nustatytas tarp SWM vidutinio dėžučių paieškos laiko ir vidutinio laiko iki paskutinio atsako 8 pakopoje (sudėtingesnių užduočių metu), o kiti rodikliai nebuvo susiję.

SWM rezultatų ryšys su demografiniais rodikliais. Ištyrėme svarbiausių SWM testo rodiklių ryšį su demografiniais veiksniais: SWMbeer, SWMdoer, SWMwer, SWMtoer, SWMstrat nekoreliavo su lytimi, komorbidiškumu, profesiniu išsilavinimu, nesiskyrė dešiniarankių ir kairiarankių. SWMwer silpnai koreliavo su mokymosi trukme (Spirmano r=-0,191, p=0,040), tačiau kiti rodikliai su ja nekoreliavo. Klaidų skaičius SWMbeer, SWMdoer, SWMtoer silpnai teigiamai koreliavo su amžiumi (atitinkamai, r=-0,214, p=0,022; r=-0,242, p=0,009; r=-0,247, p=0,008). Pacientų grupėje erdvinės darbinės atminties rodikliai buvo vidutiniškai stipriai susiję su darbiniu užimtumu, stipriausiai - bendras visų klaidų (daugialypės regresijos apibrėžtumo koeficientas R²=0,155, p=0,000) ir tarpinių klaidų skaičius (daugialypės regresijos apibrėžtumo koeficientas R²=0,141, p=0,000): dirbantys asmenys klydo mažiau nei senatvės pensininkai (SWMtoer, atitinkamai, 35,52±20,70, ir

57,14±17,27, p=0,000), o nedirbantys darbingo amžiaus asmenys padarė daugiau vidinių klaidų nei pensininkai ir dirbantieji (atitinkamai, 5,71±0,49; 5,07±7,15; 2,96±5,37; p=0,000).

Nei vienas iš svarbiausių SWM rodiklių reikšmingai nekoreliavo su subjektyviais skundais nuovargiu, atgaivos po miego stoka, subjektyvia nakties miego trukme. Gauta koreliacija tarp subjektyvių skundų atmintimi ir SWMstrat (Spirmano rho=-0,395, p=0,000), SWMtoer (Spirmano rho=-0,351, p=0,000) ir SWMbeer (Spirmano rho=-0,349, p=0,000),tačiau ir kontrolinių asmenų grupėje nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tarp subjektyvių skundų atmintimi ir SWMstrat (Spirmano rho=-0,342, p=0,027), SWMtoer (Spirmano rho=-0,334, p=0,000) ir SWMbeer (Spirmano rho=-0,427, p=0,000).

Nenustatėme stipraus ryšio tarp SWM rezultatų ir nerimo bei depresijos pagal HAD (rezultatai 5.3.8-2 lentelėje); gauta tarpinių, vidinių ir bendrų klaidų skaičiaus koreliacija su bendru HAD; su HADN buvo susijęs tik SWMwer.

5.3.8-2 lentelė. PL sergančiųjų SWM testo rodiklių ryšys su HAD skalės rezultatais

	SWMbeer		SWMdoer		SWMwer		SWMtoer		SWMstrat	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HAD	**0,189***	**0,043**	0,108	0,252	**0,326****	**0,000**	**0,208***	**0,025**	0,034	0,719
HADD	**0,330****	**0,000**	0,134	0,152	**0,270****	**0,003**	**0,339****	**0,000**	0,166	0,076
HADN	0,042	0,655	0,076	0,420	**0,337****	**0,000**	0,071	0,450	0,114	0,226

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SWM - erdvinės darbinės atminties testas, HAD – ligoninės depresijos ir nerimo skalės įvertis, HADD – HAD depresijos įvertis, HADN - HAD nerimo įvertis, r –koreliacijos koeficientas, p – p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas kiriasi nuo 0, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMbeer – SWM testo tarpinių klaidų bendras skaičius, SWMdoer – SWM testo dvigubų klaidų skaičius, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMwer – SWM testo vidinių klaidų skaičius

Nustatėme daugelio SWM rezultatų ryšį su PDSS: mažesni PDSS įverčiai (atspindintys blogesnę miego kokybę) buvo patikimai susiję su didesniu tarpinių, visų klaidų skaičiumi, tačiau ryšiai buvo silpni arba vidutinio stiprumo; daugiausiai rodiklių koreliavo su PDSS neramumo domenu, o su motoriniais simptomais buvo susiję laikas iki paskutinio pasirinkimo ir laikas iki pirmo atsako, taip pat silpnai koreliavo bendras klaidų skaičius. Reikšmingi ryšio tyrimo rezultatai pateikti 5.3.8-3 lentelėje. Dauguma SWM rodiklių koreliavo su nuovargiu pagal PFS, ryšys buvo vidutinio stiprumo. Koreliacija su mieguistumu pagal ESS buvo silpna ir stebima tik pavienėse pakopose: vidinių ir bendrų klaidų bei vidutinio laiko iki paskutinio atsako 6 dėžučių pakopoje (SWMwer6, SWMtoer6, SWMmrla6) ir 8 dėžučių pakopos vidutinio laiko iki pirmo atsako (SWMmtfi8).

5.3.8-3 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų SWM testo rodiklių ryšys su PL miego kokybės skalės, Epvorto mieguistumo ir PL nuovargio skalių rezultatais

Kintamieji	**PDSS bendras**	**PDSS nemiga**	**PDSS neramumas**	**PDSS nikturija**	**PDSS motoriniai**	**PDSS mieguistumas**	**ESS**	**PFS**

					simptomai			
SWMbeer	-0,162 (p=0,043)	-0,197 (p=0,013)	-0,175 (p=0,029)	-0,224 (p=0,005)	sn	sn	sn	0,272 (p=0,001)
SWMbeer4	sn	sn	sn	sn	sn	sn	sn	sn
SWMbeer6	sn	-0,164 (p=0,041)	sn	-0,308 (p=0,000)	sn	-0,243 (p=0,002)	sn	0,230 (p=0,004)
SWMbeer8	sn	-0,164 (p=0,041	-0,169 (p=0,035)	-0,174 (p=0,030)	sn	sn	sn	0,218 (p=0,006)
SWMdoer	sn	-0,171 (p=0,032)	-0,195 (p=0,014)	ssn	sn	0,175 (p=0,028)	sn	sn
SWMdoer4	sn	sn	sn	sn	sn	sn	sn	sn
SWMdoer6	sn	-0,188 (p=0,019)	-0,210 (p=0,008)	sn	sn	sn	sn	0,241 (p=0,002)
SWMdoer8	sn	sn	sn	sn	sn	sn	sn	sn
SWMmtfi4	sn	sn	-0,263 (p=0,001)	sn	sn	-0,257 (p=0,001)	sn	0,276 (p=0,001)
SWMmtfi6	sn	sn	-0,207 (p=0,009)	sn	sn	sn	sn	0,213 (p=0,007)
SWMmtfi8	sn	sn	-0,202 (p=0,011)	sn	sn	sn	0,201 (p=0,012)	0,187 (p=0,019)
SWMmrla4	-0,168 (p=0,035)	sn	-0,354 (p=0,000)	sn	-0,200 (p=0,012)	-0,236 (p=0,003)	sn	0,336 (p=0,000)
SWMmrla6	-0,321 (p=0,000)	-0,284 (p=0,000)	-0,379 (p=0,000)	sn	-0,237 (p=0,003)	-0,336 (p=0,000)	0,281 (p=0,006)	0,443 (p=0,000)
SWMmrla8	-0,227 (p=0,004)	-0,228 (p=0,004)	-0,345 (p=0,000)	sn	-0,287 (p=0,001)	sn	sn	0,358 (p=0,000)
SWMmtok4	-0,174 (p=0,029)	sn	-0,381 (p=0,000)	sn	-0,161 (p=0,044)	-0,224 (p=0,005)	sn	0,290 (p=0,000)
SWMmtok6	-0,187 (p=0,019)	-0,211 (p=0,008)	-0,278 (p=0,000)	sn	-0,175 (p=0,029)	-0,177 (p=0,001)	sn	0,262 (p=0,001)
SWMmtok8	sn	sn	-0,266 (p=0,001)	sn	sn	sn	sn	0,219 (p=0,006)
SWMstrat	sn	sn	sn	sn	sn	-0,164 (p=0,040)	sn	0,179 (p=0,025)
SWMtoer	-0,235 (p=0,003)	-0,239 (p=0,003)	-0,240 (p=0,002)	-0,269 (p=0,001)	-0,170 (p=0,034)	sn	sn	0,328 (p=0,000)
SWMtoer4	sn	sn	-0,234 (p=0,003)	sn	sn	sn	sn	0,241 (p=0,002)
SWMtoer6	-0,273 (p=0,001)	-0,249 (p=0,002)	sn	-0,421 (p=0,000)	sn	-0,309 (p=0,000)	0,266 (p=0,001)	0,335 (p=0,000)
SWMtoer8	-0,177 (p=0,027)	-0,201 (p=0,012)	-0,212 (p=0,008)	-0,214 (p=0,007)	sn	sn	sn	0,266 (p=0,001)
SWMwer	sn	sn	-0,334 (p=0,000)	sn	sn	sn	sn	0,280 (p=0,000)
SWMwer4	sn	sn	sn	sn	-0,162 (p=0,042)	sn	sn	sn
SWMwer6	-0,203 (p=0,011)	-0,186 (p=0,020)	-0,296 (p=0,000)	sn	sn	-0,183 (p=0,022)	-0,200 (p=0,012	0,305 (p=0,000)
SWMwer8	sn	sn	-0,276 (p=0,000)	sn	sn	sn	sn	0,222 (p=0,005)

Paaiškinimai: SWM – erdvinės darbinės atminties testas, PL – Parkinsono liga, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, PFS – PL nuovargio vertinimo skalė, sn – statistiškai nereikšminga, SWMbeer – SWM testo tarpinių klaidų skaičius, SWMdoer – SWM testo dvigubų klaidų skaičius, SWMmtfi – SWM testo vidutinis laikas iki pirmo atsako, SWMmrla – SWM testo vidutinis laikas iki paskutinio atsako, SWMmtok – SWM testo vidutinis dėžučių paieškos laikas, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMwer – SWM testo vidinių klaidų skaičius
Pastaba: dėl didelės lentelės apimties nurodyti tik reikšmingi koreliacijos koeficientai

SWM ir PL sunkumo rodikliai. SWM strategija koreliavo su PL trukme nuo simptomų pradžios (Spirmano rho=0,242, p=0,009). SWM strategija, dvigubų, tarpinių ir bendras visų klaidų skaičius nebuvo susiję su laiku nuo PL diagnozės nustatymo, nei su kūno puse, kurioje dominuoja PL simptomai. SWM svarbiausių rodiklių ryšio su funkcine būkle pagal UPLVS tyrimo rezultatai pateikiami 5.3.8-4 lentelėje. Kruskal Voliso testas atmetė hipotezę apie tolygų SWMtoer, SWMbeer, SWMwer, SWMstrat, SWMmtok6 pasiskirstymą PL grupėje pagal Hoehn-Yahr stadiją, bet SWMdoer nesiskyrė tarp skirtingos H-Y stadijos PL sergančių asmenų. Nei vienas SWM rodiklis nekoreliavo su kognityvine UPLVS poskale (UPLVS I), nei su gydymo komplikacijų įverčiu pagal UPLVS IV. Didesnis vidinių ir visų klaidų skaičius buvo susijęs su sunkesne būkle pagal UPLVS, labiau sutrikusia kasdiene veikla (Švabo Inglando skalė, UPLVS II), blogesne motorine būkle (UPLVS III). Kadangi bendras visų bei tarpinių klaidų skaičius, taip pat erdvinės darbinės atminties testo strategija koreliavo su UPLVS III, ištyrėme SWM testo rodiklių ryšį su priklausomybe PL pogrupiui pagal vyraujančių motorinių simptomų tipą. SWM strategija silpnai siejosi su dominuojančių motorinių simptomų tipu (daugialypės regresijos koeficientas R=0,228; daugialypės regresijos apibrėžtumo koeficientas R^2=0,052), o kiti rodikliai nuo jo nepriklausė. Ryšio su obstipacijomis, nikturija, sensoriniais simptomais taip pat nenustatėme.

5.3.8-4 lentelė. Erdvinės darbinės atminties testo ir PL sunkumo ryšio tyrimo rezultatai

	SWMbeer		**SWMtoer**		**SWMstrat**	
	r	p	r	p	r	p
Švabo Inglando skalė	**-0,344****	**0,000**	**-0,357****	**0,000**	-0,184	0,049
UPLVS bendras	**0,335****	**0,000**	**0,360****	**0,000**	**0,469****	**0,000**
UPLVS I	-0,022	0,819	0,005	0,954	0,124	0,186
UPLVS II	0,171	0,068	**0,217***	**0,020**	**0,254***	**0,006**
UPLVS III	**0,347****	**0,000**	**0,360****	**0,000**	**0,443****	**0,000**
UPLVS IV	0,119	0,206	0,156	0,096	0,119	0,205

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, SWMbeer – SWM testo tarpinių klaidų skaičius, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, UPLVS bendras – Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės bendras rezultatas, balais, UPLVS I - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės I poskalės rezultatas, balais , UPLVS II - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės II poskalės rezultatas, balais , UPLVS III - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės rezultatas, balais , UPLVS IV - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo IV poskalės rezultatas, balais, * koreliacija reikšminga, kai p<0,05,** koreliacija reikšminga, kai p=0,000

Erdvinės darbinės atminties tyrimo rezultatų palyginimas tarp pogrupių pagal motorinių simptomų generalizaciją. Vienpuse PL sergančiųjų SWM testo rezultatų, sulyginus juos pagal amžiaus, išsilavinimo, nuovargio ir mieguistumo įtaką, porinis palyginimas su kontroline grupe ir kitais PL pogrupiais pateiktas 5.3.8-5 ir 5.3.8-6 lentelėse.

5.3.8-5 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų SWM testo klaidų porinis palyginimas (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	p* reikšmė	p** reikšmė
SWMbeer	vienpusė PL	71	36,08	18,08	**0,001**	
	negydyta vienpusė PL	42	43,33	17,07	**0,000**	
	generalizuota PL	44	43,14	25,88		0,118sn
SWMbeer4	vienpusė PL	71	0,94	1,05	0,972sn	
	negydyta vienpusė PL	42	1,26	1,67	0,270sn	
	generalizuota PL	44	1,66	2,67		0,095sn
SWMbeer6	vienpusė PL	71	8,86	8,50	**0,040**	
	negydyta vienpusė PL	42	11,98	8,89	**0,001**	
	generalizuota PL	44	13,16	10,59		**0,026**
SWMbeer8	vienpusė PL	71	26,28	12,59	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	30,10	12,95	**0,000**	
	generalizuota PL	44	28,32	15,85		0,472sn
SWMdoer	vienpusė PL	71	1,80	2,59	0,386sn	
	negydyta vienpusė PL	42	2,07	2,51	0,212sn	
	generalizuota PL	44	2,64	4,87		0,299sn
SWMdoer4	vienpusė PL	71	0,00	0,00	**0,012**	
	negydyta vienpusė PL	42	0,00	0,00	**0,012**	
	generalizuota PL	44	0,00	0,00		-
SWMdoer6	vienpusė PL	71	0,40	1,25	**0,038**	
	negydyta vienpusė PL	42	0,62	1,58	**0,032**	
	generalizuota PL	44	1,25	2,68		0,052sn
SWMdoer8	vienpusė PL	71	1,41	2,05	0,336sn	
	negydyta vienpusė PL	42	1,45	1,77	0,323sn	
	generalizuota PL	44	1,39	2,79		0,961sn
SWMtoer	vienpusė PL	71	37,27	19,02	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	44,55	17,91	**0,000**	
	generalizuota PL	44	45,20	25,74		0,081sn
SWMtoer4	vienpusė PL	71	1,13	1,17	0,904sn	
	negydyta vienpusė PL	42	1,38	1,17	0,541sn	
	generalizuota PL	44	1,84	2,68		0,101sn
SWMtoer6	vienpusė PL	71	9,06	8,61	**0,002**	
	negydyta vienpusė PL	42	12,21	8,97	**0,000**	
	generalizuota PL	44	13,70	10,59		**0,016**
SWMtoer8	vienpusė PL	71	27,08	13,19	**0,000**	
	negydyta vienpusė PL	42	30,95	13,33	**0,000**	
	generalizuota PL	44	29,66	15,87		0,371sn
SWMwer	vienpusė PL	71	2,99	4,16	0,324sn	
	negydyta vienpusė PL	42	3,29	3,06	0,166sn	
	generalizuota PL	44	4,70	7,59		0,173sn
SWMwer4	vienpusė PL	71	0,18	0,70	0,107sn	
	negydyta vienpusė PL	42	0,12	0,33	**0,041**	
	generalizuota PL	44	0,18	0,84		0,993sn
SWMwer6	vienpusė PL	71	0,59	1,33	**0,013**	
	negydyta vienpusė PL	42	0,86	1,62	**0,008**	
	generalizuota PL	44	1,80	3,41		**0,030**
SWMwer8	vienpusė PL	71	2,21	3,12	0,228sn	
	negydyta vienpusė PL	42	2,31	2,48	0,168sn	
	generalizuota PL	44	2,72	4,47		0,468sn

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, sn – statistiškai nereikšminga, SWMbeer – SWM testo tarpinių klaidų skaičius, SWMdoer – SWM testo dvigubų klaidų

skaičius, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMwer – SWM testo vidinių klaidų skaičius
* p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroline grupe, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą
** p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL ir generalizuota PL sergančiuosius, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

5.3.8-6 lentelė. Vienpuse PL sergančiųjų SWM testo atsakų ir strategijos porinis palyginimas (PI 95%)

	PL motorinių simptomų lateralizacija	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	p* reikšmė	p** reikšmė
SWMmtfi4	vienpusė PL	71	2196,97	1045,31	0,221sn	
	negydyta vienpusė PL	42	2372,93	1254,40	0,079sn	
	generalizuota PL	44	2779,39	1441,99		**0,023**
SWMmtfi6	vienpusė PL	71	2654,33	1052,18	0,648sn	
	negydyta vienpusė PL	42	2730,26	1322,89	0,514sn	
	generalizuota PL	44	3554,82	1721,99		**0,003**
SWMmtfi8	vienpusė PL	71	4132,86	4355,40	0,199sn	
	negydyta vienpusė PL	42	4723,47	5579,25	0,103sn	
	generalizuota PL	44	4409,61	2663,50		0,705sn
SWMmlar4	vienpusė PL	71	15842,94	3870,90	0,368sn	
	negydyta vienpusė PL	42	16647,27	4290,14	0,131sn	
	generalizuota PL	44	21666,08	15393,73		**0,018**
SWMmlar6	vienpusė PL	71	28490,55	6998,02	**0,001**	
	negydyta vienpusė PL	42	31603,65	7292,28	**0,000**	
	generalizuota PL	44	38974,16	20565,80		**0,002**
SWMmlar8	vienpusė PL	71	48932,69	15759,48	**0,004**	
	negydyta vienpusė PL	42	51781,06	17764,58	**0,001**	
	generalizuota PL	44	60921,60	25982,96		**0,008**
SWMmtok4	vienpusė PL	71	1354,10	441,40	0,063sn	
	negydyta vienpusė PL	42	1439.57	487,08	**0,020**	
	generalizuota PL	44	1894,88	1494,63		**0,024**
SWMmtok6	vienpusė PL	71	1446,40	469,91	**0,025**	
	negydyta vienpusė PL	42	1515,90	505,04	**0,010**	
	generalizuota PL	44	1901,11	996,24		**0,006**
SWMmtok8	vienpusė PL	71	1738,55	914,06	**0,004**	
	negydyta vienpusė PL	42	1794,33	1017,79	**0,013**	
	generalizuota PL	44	1999,73	840,24		0,128sn
SWMstrat	vienpusė PL	71	34,13	6,19	0,154sn	
	negydyta vienpusė PL	42	34,62	7,45	0,132sn	
	generalizuota PL	44	36,05	9,45		0,191sn

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, PI – pasikliovimo intervalas, N – skaičius, sn – statistiškai nereikšminga, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMmtfi – SWM testo vidutinis laikas iki pirmo atsako, SWMmtok – SWM testo vidutinis dėžučių paieškos laikas, SWMmlar – SWM testo vidutinis laikas iki paskutinio pasirinkimo
* p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL sergančius su kontroline grupe, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą
** p reikšmė gauta lyginant vienpuse PL ir generalizuota PL sergančiuosius, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą

Sergantys vienpuse PL ir nevartoję vaistų tiriamieji, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, daugiau klydo: reikšmingai skyrėsi bendras visų (SWMtoer, SWMtoer6, SWMtoer8), tarpinių klaidų (SWMbeer, SWMbeer6, SWMbeer8)

skaičius. Ligai generalizuojantis, skirtumas ryškėjo nuosekliai didėjant užduoties sudėtingumui – tarp vienpusės ir generalizuotos PL pogrupių skyrėsi 6 pakopos visų, vidinių ir tarpinių klaidų skaičius, tačiau nesiskyrė bendras dvigubų bei vidinių klaidų skaičius ir testo strategija. Užduoties iniciacijos greitis vienpusės PL pogrupio ir negydytų PL pacientų nesiskyrė nuo kontrolinių asmenų – šis skirtumas išryškėjo tik generalizuotos PL stadijoje (SWMtfi4, SWMtfi6, SWMtfi8), tačiau užduoties atlikimo trukmė – planavimas (SWMmtok4, SWMmtok6, SWMmtok8) ir vykdymas, ypač sudėtingesnių užduočių pakopose (SWMmlar6, SWMmlar8), - yra ilgesni jau ankstyvoje PL stadijoje ir ilgėja ligai generalizuojantis.

Taigi, galime teigti, jog jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje darbinė erdvinė atmintis ir regos erdvinė orientacija sutrinka ir ligai progresuojant blogėja, tačiau ji labiau susijusi su dėmesio sutrikimu, nes bendra SWM strategija pradinėje ligos stadijoje nesiskiria nuo PL nesergančių asmenų.

Nenustatėme darbinės vizualinės atminties ryšio su motorinių simptomų pobūdžiu (tremoro, rigidiškumo/bradikinezės) ar jų lokalizacija dominantinėje/nedominantinėje pusėje.

Tirdami erdvinės darbinės atminties rodiklių priklausomybę nuo PL sunkumo, atlikome regresinę analizę, kur priklausomais kintamaisiais pasirinkome SWM rodiklius, o nepriklausomais – PL stadiją ir ligos sunkumą pagal UPLVS, nustatėme silpną ryšį tarp ligos sunkumo kriterijų ir SWM testo rodiklių: stipriausiai susijęs vidutinis dėžučių paieškos laikas 6 pakopoje SWMmtok6 – ryšys vidutinio stiprumo (daugialypės regresijos koeficientas R=0,372, Eta koeficientas 0,409, p=0,000), tačiau determinacijos koeficientas R^2=0,138, taigi, PL sunkumo rodikliais galime paaiškinti ne didelę dalį SWMmtok6 reikšmių sklaidos (13,8%, kai kintamojo SWMtok6 reikšmės įeina į 95% pasikliovimo intervalą). Bendro ir tarpinių klaidų skaičiaus ryšys su PL sunkumu reikšmingas, tačiau labai silpnas; vertindami determinacijos koeficientą (R^2<0,1), galime teigti, kad PL sunkumas erdvinės darbinės atminties klaidų skaičiaus iš esmės neveikia. SWM testo strateginiai rodikliai SWMstrat, SWMdoer, SWMwer nebuvo susiję su ligos sunkumo kriterijais.

Taigi, iš visų SWM testo rodiklių su PL sunkumu labiausiai susijęs sudėtingesnių pakopų užduoties sprendimo ir kitų psichomotorinių reakcijų greičio sulėtėjimas.

SWM rezultatų koreliacija su kitais CANTAB testų rodikliais.

SWM rezultatų koreliacija su kitais CANTAB testais pateikta 5.3.8-7 lentelėje. SWM bendras ir tarpinių klaidų skaičius stipriausiai koreliavo su sprendimų priėmimo OTS testo rezultatais, vidutiniškai stipriai su dėmesio apimtį ir budrumą tiriančiais SSP, RVP, išmokimo

testu PAL; tarpinės klaidos buvo susiję su pasirinkimo reakcijos greitį demonstruojančiu CRTMecolat. SWM strategija silpnai koreliavo su PAL ir RVP latencijomis. Su CGT elgesio strategijos koeficientais stipresnių už silpnus ryšius nenustatėme.

5.3.8-7 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų SWM bendro klaidų skaičiaus reikšminga dalinė koreliacija su kitų kognityvinių testų kintamaisiais pagal ryšio stiprumą, kontroliniais kintamaisiais pasirinkus išsilavinimą, PFS, ESS

Su SWM bendru visų klaidų skaičiumi susiję kintamieji	Dalinės koreliacijos koeficientas*	p reikšmė**
OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo	-0,549	**0,000**
OTS užduotys įveiktos pirmu bandymu	0,552	**0,000**
CRT pasirinkimo reakcijos laikas	0,466	**0,000**
RVP teisingai atpžintų sekų skaičius	-0434	**0,000**
SSP teisingai atkartota ilgiausia seka	-0,425	**0,000**
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo	0,424	**0,000**
PAL stadija	-0,381	**0,000**
PAL užduotys, įveiktos pirmu bandymu	-0,305	**0,000**
GNT teisingai įvardinti objektai	-0,264	**0,002**
SRM teisingų atsakymų skaičius	-0,244	**0,003**

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, PFS – PL nuovargio sunkumo skalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, OTS – vieno prisilietimo Kembridžo kojinių testas, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, RVP – greito regimosios informacijos perdirbimo testas, SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, GNT - laipsniško įvardinimo testas, SRM erdvinės regimosios atminties testas, * kontroliniais kintamaisiais laikoma mokymosi trukmė, nuovargio sunkumas pagal PFS ir mieguistumas pagal ESS, ** pateikiama p reikšmė, skirta tikrinti, ar dalinės koreliacijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0

5.3.9. Kembridžo lošimo testo, CGT, rezultatai

Lygindami ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų CGT rezultatus, nustatėme, kad reikšmingai skyrėsi delsimo latencijos koeficientas, CGTdelav, svarstymo laikas, CGTdelti, ir rizikos įvertinimo koeficientas, CGTriadj, o sprendimų kokybės koeficientas, CGTqdema, statomos sumos dalis, CGTovpr, ir rizikos koeficientas, CGTritak, nesiskyrė. CGT testo rezultatai pateikti 5.3.9-1 lentelėje.

5.3.9-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinės grupės asmenų CGT testo rezultatai (PI 95%)

	PL sergantieji (N=115)		Kontroliniai asmenys (N=42)		p reikšmė
	V	SN	V	SN	
CGT delsimo latencijos koeficientas, CGTdelav	0,30	0,26	0,46	0,32	**0,001**
CGT svarstymo laikas, ms, CGTdelti	3256,75	1189,20	2283,40	983,73	**0,000**
CGT statoma turimos sumos dalis, CGTovprb	0,53	0,14	0,56	0,14	0,306
CGT sprendimų kokybės koeficientas, CGTqdema	0,91	0,12	0,89	0,16	0,399

CGT rizikos įvertinimo koeficientas, CGTriadj	0,55	0,60	0,11	0,72	**0,000**
CGT rizikos koeficientas, CGTritak	0,56	0,15	0,53	0,23	0,498

Paaiškinimai: PL-Parkinsono liga, CGT – Kembridžo lošimo testas, V – vidurkis, SN - standartinis nuokrypis

Ankstyva PL sergantieji ilgiau svarstė pasirinkdami spalvą, taip pat ilgiau delsė pasirinkdami statomą sumą (ir sumų didėjimo, ir mažėjimo etapuose). Jų rizikos įvertinimo koeficientas buvo blogesnis (CGTriadj), bet polinkis rizikuoti tarp kontrolinės grupės ir PL pacientų (CGTtritak) nesiskyrė. Abiejų grupių tiriamieji rizikavo vienoda turimos taškų sumos dalimi (CGTovprb), ir bendra jų sprendimų kokybė nesiskyrė.

Su priklausomybe PL sergančiųjų grupei iš CGT rodiklių vidutiniškai buvo susijęs CGT svarstymo laikas (Eta=0,356, Eta apibrėžtumo koeficientas=0,127), silpnai – CGT rizikos vertinimo koeficientas (Eta=0,289, Eta apibrėžtumo koeficientas=0,083) ir CGT delsimo koeficientas (Eta=0,259, Eta apibrėžtumo koeficientas=0,067), o kiti rodikliai nebuvo susiję.

CGT rezultatų ryšys su demografiniais rodikliais.

CGT rezultatai nekoreliavo su amžiumi. Su mokymosi trukme atvirkščiai koreliavo CGTdelav (r=-0,352, p=0,000) ir CGTdelti (r=-0,207, p=0,027). PL sergančios moterys ilgiau svarstė iki pasirinkimo negu vyrai (CGTdelti, atitinkamai, 3503,14±1257,61 ms ir 2687,96±1056,64 ms, p=0,020) ir geriau vertino riziką (CGTriadj, atitinkamai, 0,35±0,59 ir 0,76±0,56, p=0,000), tačiau rizikos koeficientas, statomos sumos dalis nesiskyrė. CGT koreliacija su nekognityviniais rodikliais pateikta 5.3.9-2 lentelėje. Svarstymo laikas koreliavo su visais miego, depresijos, nerimo, nuovargio įverčiais: tie PL sergantieji, kurie buv labiau link į depresiją, nurodė sunkesnį nuovargį ir labiau sutrikusią miego kokybę, prieš apsispręsdami mąstė ilgiau. Visi orbitofrontalines funkcijas atspindintys rodikliais (ir rizikos koeficientas, ir sprendimų priėmimo kokybės koeficientas, ir statoma sumos dalis) koreliavo su HAD, HADD ir PFS. Rizikos įvertinimo koeficientas nuo nuotaikos, nuovargio, mieguistumo įverčių nepriklausė.

5.3.9-2 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų CGT rodiklių koreliacija su nekognityviniais kintamaisiais

		CGTdelav	CGTdelti	CGTovpr	CGTqdema	CGTriadj	CGTritak
PDSS	r	-0,133	**-0,230***	-0,102	0,103	0,024	-0,103
	p	0,158	**0,013**	0,276	0,274	0,797	0,274
HAD	r	-0,004	**0,288****	**0,205***	**0,251****	-0,098	**0,213***
	p	0,962	**0,002**	**0,028**	**0,007**	0,297	**0,023**
HADD	r	-0,052	**0,306****	**0,232***	**0,260****	-0,144	**0,210***
	p	0,581	**0,001**	**0,013**	**0,005**	0,124	**0,024**
HADN	r	0,048	**0,237***	0,115	0,166	-0,155	0,153
	p	0,612	**0,011**	0,220	0,077	0,099	0,104

ESS	r	**0,253****	**0,233***	-0,010	0,150	0,064	0,041
	p	**0,006**	**0,012**	0,919	0,110	0,497	0,662
PFS	r	0,130	**0,330****	**0,230***	-0,025	-0,163	**0,223***
	p	0,166	**0,000**	**0,013**	0,787	0,082	**0,016**

Paaiškinimai: CGT – Kembridžo lošimo testas, PFS – PL nuovargio skalė, HAD – ligoninės depresijos ir nerimo skalės bendras įvertis, HADD - ligoninės depresijos ir nerimo skalės depresijos įvertis, HADN - ligoninės depresijos ir nerimo skalės nerimo įvertis, PDSS - PL miego kokybės skalės bendras įvertis, r – koreliacijos koeficientas, p - pateikiama p reikšmė, skirta tikrinti, ar koreliacijos koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0, * koreliacija reikšminga, kai p<0,05, ** koreliacija reikšminga, kai p<0,01

CGT rezultatų sąsajos su PL sunkumu pateiktos 5.3.9-3 lentelėje. Matome, kad sprendimų kokybės rodiklis (CGTqdema) koreliuoja su visais UPLVS įverčiais: vidutiniškai stipriai koreliuoja su UPLVS kognityvinės bei kasdienio gyvenimo veiklos poskalės įverčiais ir silpnai koreliuoja su bendru UPLVS, UPLVS III, UPLVS IV įverčiais. Kiti rodikliai su bendru UPLVS, kognityvine poskale bei motorinės būklės poskale nekoreliuoja. Su kasdienės veiklos įverčiu (UPLVS II) koreliavo ir svarstymo laikas (CGTdelti) bei statomos sumos dalis (CGTovpr). Su motorine būkle (UPLVS III) reikšmingai, bet silpnai koreliavo tik sprendimų kokybės koeficientas CGTqdema. Su didesniu gydymo komplikacijas atspindinčiu UPLVS IV poskalės įverčiu buvo susijęs didesnis delsimo koeficientas CGTdelav, ilgesnis svarstymo laikas CGTdelti bei blogesnė sprendimų kokybė CGTqdema. CGT rizikos įvertinimo ir rizikavimo koeficientai su jokiu UPLVS įverčiu nekoreliavo – nepriklausė nuo UPLVS funkcinę paciento būklę atspindinčio įverčio.

5.3.9-3 lentelė. Kembridžo lošimo testo ir PL sunkumo ryšio tyrimo rezultatai

	CGTdelav		**CGTdelti**		**CGTovpr**		**CGTqdema**	
	r	p	r	p	r	p	r	p
UPLVS bendras	-0,005	0,954	0,092	0,331	0,042	0,653	**-0,247****	**0,008**
UPLVS I	-0,088	0,352	0,025	0,789	0,001	0,993	**-0,542****	**0,000**
UPLVS II	-0,087	0,354	**0,215***	**0,021**	**0,188***	**0,045**	**-0,340****	**0,000**
UPLVS III	0,017	0,861	0,073	0,441	0,031	0,745	**-0,189***	**0,043**
UPLVS IV	**0,255****	**0,006**	**0,184***	**0,049**	-0,018	0,845	**-0,185***	**0,047**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, CGTqdema - CGT sprendimų kokybės koeficientas, CGTdelav - CGT delsimo latencijos koeficientas, CGTovprb - CGT statoma turimos sumos dalis, CGTdelti - CGT svarstymo laikas, UPLVS bendras – Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės bendras rezultatas, balais, UPLVS I - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės I poskalės rezultatas, balais , UPLVS II - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės II poskalės rezultatas, balais , UPLVS III - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės rezultatas, balais , UPLVS IV - Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo IV poskalės rezultatas, balais, * koreliacija reikšminga, kai p<0,05, ** koreliacija reikšminga, kai p<0,01

Lygindami vienpuse PL sergančiųjų CGT testo rezultatus su kitomis grupėmis, įvertinę nuovargio, mieguistumo, amžiaus, išsilavinimo įtaką, nustatėme tokias pačias tendencijas: latencijos koeficientas ir delsimo laikas vienpuse (CGTdelav p=0,002; CGTdelti p=0,000) ir negydyta PL sergančiųjų (CGTdelav p=0,018; CGTdelti p=0,000) buvo ilgesnis nei kontrolinių

tiriamųjų, o generalizuotos ir vienpusės PL pogrupiuose nebesiskyrė, nors stebima tendencija (CGTdelti p=0,063), kad generalizuota ankstyva PL sergantieji svarstė iki pasirinkimo ilgiau, nei vienpuse PL sergantieji. Negydytos vienpusės PL pogrupio tiriamųjų CGTdelti buvo didesnis už bendrą vienpusės PL rezultatą, o CGT – artimas generalizuotos PL pogrupiui, todėl leido daryti prielaidą, kad vaistai, skiriami ankstyvai PL gydyti, galėtų būti susiję su mažesniu CGTdelti. Šios hipotezės tikrinimo rezultatus pateikiame 5.6. skyriuje. Abiejų pogrupių savikontrolės rodikliai nesiskyrė.

Tirdami su rizikavimu susijusio elgesio strategijos ir sprendimų kokybės rodiklių priklausomybę nuo PL sunkumo, atlikome regresinę analizę, kur priklausomais kintamaisiais pasirinkome CGT rodiklius, o nepriklausomais – PL stadiją ir ligos sunkumą pagal UPLVS. Nustatėme silpną ryšį tarp ligos sunkumo kriterijų ir CGT testo rodiklių: su PL sunkumu stipriausiai susijęs sprendimų priėmimo kokybės koeficientas (daugialypės regresijos koeficientas R=-0,203), tačiau PL sunkumo rodikliais jo reikšmių sklaidos pagrįsti negalime (determinacijos koeficientas R^2=0,041). Taip pat pastebėtas silpnas ryšys tarp PL sunkumo ir svarstymo laiko CGTdelti bei rizikos įvertinimo koeficiento CGTriadj nepasiekė reikšmingumo lygmens.

Todėl galime teigti, kad PL sunkumas, įvertintas UPLVS ir PL stadija pagal Hoehn ir Yahr skales, mažai susijęs su rizikos reikalaujančio elgesio strategijos ir sprendimų priėmimo kokybe ankstyvos PL metu.

CGT rodiklių koreliacija su kitais CANTAB testų rezultatais.

Apibendrinant anksčiau išdėstytus CANTAB testų rezultatų tarpusavio ryšio analizės duomenis, CGT rodikliai stipriausiai koreliuoja su psichomotorinių reakcijų greitį atspindinčiais rodikliais SWMmtfi6 (r=-0,653, p=0,000), SWMmlar6 (r=-0,570, p=0,000), SWMmtok6 (r=-0,504, p=0,000), CRTmecolat(r=-0,405, p=0,000), silpčiau - su dėmesio ir darbinės atminties apimtį apibūdinančiais SSP (r=-0,352, p=0,000), semantinės atminties rodikliais (GNT r=-0,332, p=0,000). CGT ryšiai su erdvinės darbinės atminties talpos bei išmokimo rodikliais buvo silpni. Taigi, rizikos reikalaujančių sprendimų kokybės koeficientas buvo stipriausiai susijęs su darbinės erdvinės atminties užduoties atlikimo laiku sudėtingesnėse pakopose ir kitų psichomotorinių reakcijų greičiu.

5.4. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimų dažnis, remiantis kompiuterizuotais testais, ir jų ryšys su kitais klinikiniais simptomais

Apibendrindami ankstesniame skyriuje išdėstytus rezultatus, apskaičiavome standartizuotąsias reikšmes (Z įverčius) ir palyginę vidurkius T testu tarp grupių nustatėme,

kad visų testų rezultatų vidutinės standartizuotos vertės įėjo į intervalą [-1;1], išskyrus SSPpan (-0,37±0,76 ir 1,01±0,87; F=1,950, p=0,000).

Reikšmingai skyrėsi CRT, RVP, OTS, PAL, GNT, SRM testų visų rodiklių Z-vertės, taip pat svarbiausi ir kitų testų rodikliai – SSPSpan, SWMstrat, SWMtoer, CGTriadj, CGTdelti, CGTdelav.

CANTAB testų rezultato slenkstine verte pasirinkome standartizuotą vertę, kai -1<z>1 [16]. Standartizuotos kompiuterizuotų testų svarbiausių rodiklių vertės pateiktos 5.4-1 lentelėje.

5.4-1 lentelė. Kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatų standartizuotosios (Z) reikšmės.

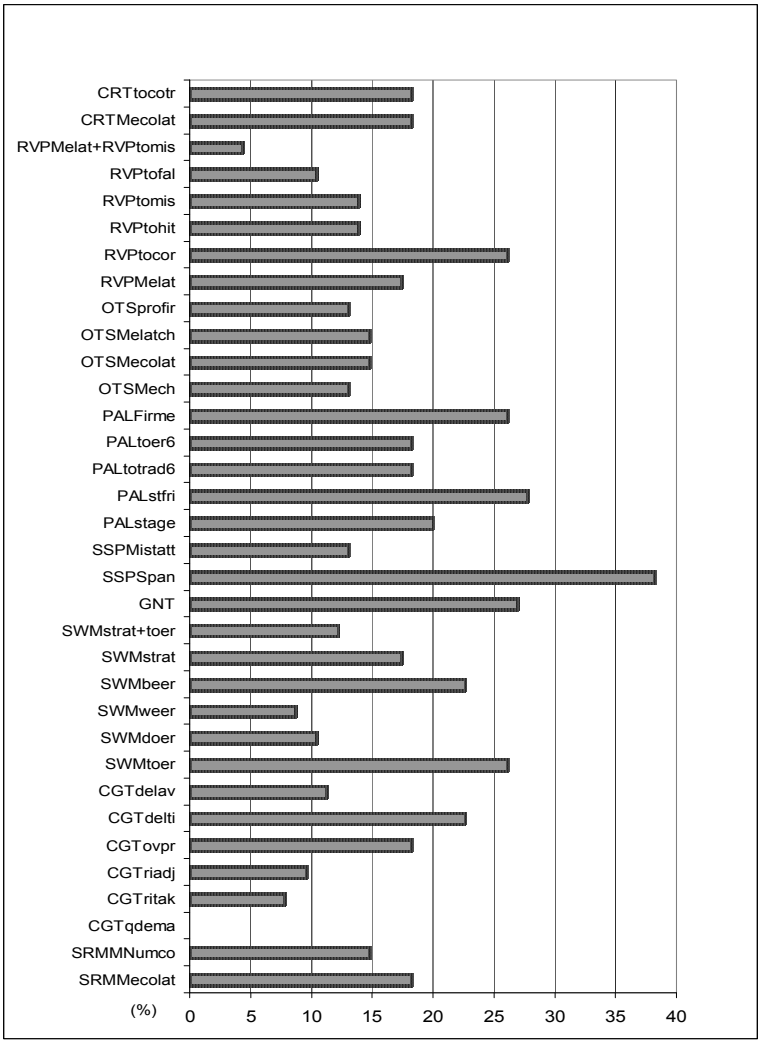
	Serga PL?	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	p		Serga PL?	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	p
zPAL toer6	taip	115	0,21	1,08	**0,000**	zSSP toer	taip	115	-0,23	0,87	**0,000**
	ne	42	-0,58	0,34			ne	42	0,62	1,08	
zCGT delti	taip	115	0,21	0,98	**0,000**	zSRM Mecolat	taip	115	0,27	0,99	**0,000**
	ne	42	-0,59	0,81			ne	42	-0,74	0,57	
zCGT ovpr	taip	115	-0,05	0,99	0,306	zSRM Numco	taip	115	-0,24	1,01	**0,000**
	ne	42	0,14	1,02			ne	42	0,67	0,61	
zCGT qdema	taip	115	0,05	0,92	0,340	zSWM beer	taip	115	0,17	1,04	**0,000**
	ne	42	-0,13	1,19			ne	42	-0,47	0,69	
zCGT riadj	taip	115	0,17	0,92	**0,000**	zOTS Mecolat	taip	115	0,22	1,07	**0,000**
	ne	42	-0,48	1,08			ne	42	-0,61	0,29	
zCGT ritak	taip	115	0,05	0,86	0,337	zOTS Melatch	taip	115	0,20	1,09	**0,000**
	ne	42	-0,13	1,31			ne	42	-0,54	0,30	
zSSP Mistatt	taip	115	-0,31	0,86	**0,000**	zOTS profir	taip	115	-0,19	0,93	**0,000**
	ne	42	0,85	0,85			ne	42	0,53	1,00	
zSS Ptotr	taip	115	0,03	0,98	0,531	zPAL firtrme	taip	115	-0,29	0,91	**0,000**
	ne	42	-0,08	1,06			ne	42	0,80	0,77	
zPAL toerad6	taip	115	0,22	1,08	**0,000**	zPAL Meer	taip	115	0,23	0,99	**0,000**
	ne	42	-0,60	0,26			ne	42	-0,63	0,73	
zSWM doer	taip	115	0,06	1,06	0,216	zPAL Metr	taip	115	0,24	1,01	**0,000**
	ne	42	-0,16	0,79			ne	42	-0,66	0,57	
zSWM mtfi6	taip	115	0,09	1,06	0,068	zPAL stage	taip	115	-0,10	1,12	**0,003**
	ne	42	-0,24	0,76			ne	42	0,28	0,47	
zSWM wer	taip	115	0,07	1,07	0,134	zPAL stfir	taip	115	-0,27	0,92	**0,000**
	ne	42	-0,20	0,75			ne	42	0,74	0,82	
zSWM mtfi6	taip	115	0,18	1,06	**0,000**	zCRT tocotr	taip	115	-0,13	1,06	**0,002**
	ne	42	-0,48	0,60			ne	42	0,35	0,73	
zSWM mtok8	taip	115	0,20	0,99	**0,000**	zRVP Melat	taip	115	0,15	1,10	**0,000**
	ne	42	-0,55	0,81			ne	42	-0,42	0,46	
zSWM toer	taip	115	0,21	0,99	**0,000**	zRVP prfal	taip	115	0,10	1,14	**0,002**
	ne	42	-0,56	0,80			ne	42	-0,26	0,27	
zSWM strat	taip	115	0,09	1,08	**0,026**	zRVP prhit	taip	115	-0,27	0,94	**0,000**
	ne	42	-0,24	0,69			ne	42	0,73	0,77	
zCGT delav	taip	115	-0,16	0,92	**0,001**	zRVP tocor	taip	115	0,08	1,15	**0,015**
	ne	42	0,43	1,10			ne	42	-0,21	0,31	

zPAL toerad	taip	115	0,20	1,08	**0,000**	zRVP tohit	taip	115	-0,24	0,97	**0,000**
	ne	42	-0,56	0,36			ne	42	0,67	0,75	
zPAL totrad	taip	115	0,25	1,03	**0,000**	zRVP tomis	taip	115	0,25	0,97	**0,000**
	ne	42	-0,67	0,44			ne	42	-0,69	0,74	
zGNT tocor	taip	115	-0,28	0,99	**0,000**	zOTS Mech	taip	115	0,20	0,99	**0,000**
	ne	42	0,77	0,50			ne	42	-0,55	0,80	
zSSP Span	taip	115	-0,37	0,77	**0,000**	zOTS Mecolat	taip	115	0,15	1,08	**0,002**
	ne	42	1,01	0,87			ne	42	-0,41	0,55	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, N –skaičius, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, RVP – greito regos stimulų apdorojimo testas, SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, SRM – erdvinės regimosios atminties testas, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, SWM – erdvinės datbinės atminties testas, SWMstrat – SWM strategija, SWMtoer – SWM bendras klaidų skaičius, GNT – laipsniško vardinimo testas, CGT – Kembridžo lošimo testas

Dažniausi CANTAB rezultatų santykiniai skirtumai, nurodantys kognityvinio testo rezultatų pablogėjimą ankstyvos PL pacientų grupėje, lyginant su kontrolinių tiriamųjų grupe: trumpesnė atkartota seka (38,3%), mažesnis epizodinės atminties/išmokimo gebėjimas (27,8%) ir teisingai įvardintų objektų skaičius (26,9%), daugiau darbinės atminties klaidų (26,1%), sutrikusi operatyvi regos stimulų diskriminacija (26,1%), lėčiau kuriamas elgesio planas (22,6%) bei ilgiau užtrunka užduoties suvokimas (14,7%), teisingai atliekama mažiau užduočių (13,4%). Su rizika susijusių sprendimų kokybės koeficiento CGTqdema standartizuotos visų pacientų vertės įėjo į [-1;1] intervalą. 5.4-1 paveiksle pateikti rezultatai nurodo, kokio ankstyva PL sergančiųjų skaičiaus (%) konkrečių testų rodiklių vertės viršijo slenkstinį intervalą.

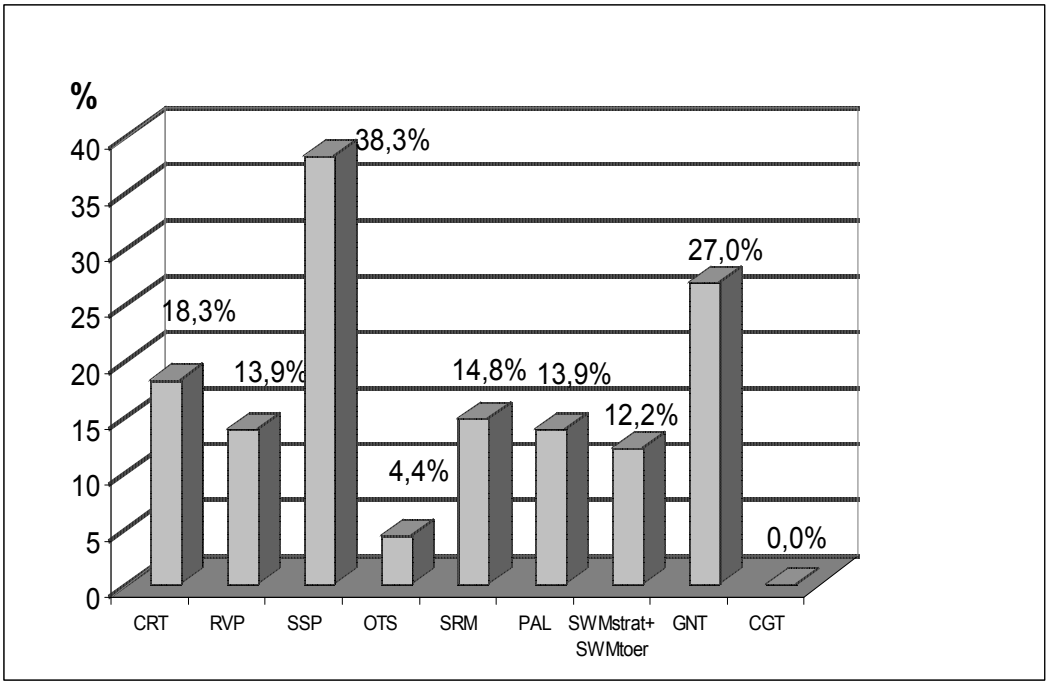
Apibendrinę atskirų testų rezultatus, nustatėme skaičių pacientų, kurių viso testo rezultatų standartizuotos reikšmės atitiko lygtį $-1>z>1$ (pavaizduota paveiksle, nurodant kiekvieno testo užribinių z-įverčių suminį rezultatą). CGT bendras z-įvertis neišėjo iš slenkstinio intervalo. Dažniausiai konstatavome dėmesio pastovumo ir darbinės atminties (38,3%), semantinės funkcijos (27%), dėmesio selektyvumo (18,3%) sutrikimų, pagrįstų vieno testo rezultatais. Taigi, skirtumus tarp ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių tiriamųjų pažinimo funkcijų atskleidė visi testai, tik su impulsų kontrole susijusio CGT testo atskirų rodiklių apibendrintas rezultatas nesiskyrė.



5.4-1 pav. Ankstyva PL be demencijos sergančių pacientų, kurių CANTAB testų rodikliai viršijo darbe nustatytas slenkstines vertes (%)
Paaiškinimai: po 5.4-1 lentele.

Atsižvelgdami į darbe nustatytus CANTAB testų rodiklių diagnostinio specifiškumo rezultatus, ištyrėme atskirų kognityvinių domenų galimo lengvo kognityvinio sutrikimo dažnį, remdamiesi PJSA 2012 m. pasiūlytais PL-LKS diagnostikos kriterijais [16]. Negalėjome taikyti tikėtino PL-LKS kriterijų, nes ne kiekvieną iš penkių domenų atspindėjo po du testus (kalbos domeną vertinome tik GNT testu). Išrinkome didžiausia diskriminacine geba pasižyminčius CANTAB testų rodiklius ir apskaičiavome, kokiam pacientų skaičiui šių rodiklių z-vertės viršija 1 arba, atitinkamai vektoriaus krypčiai, yra mažesnės už -1. Vadovavomės taisykle, kad vienam domenui apibūdinti būtini bent dviejų testų rezultatai. Dėmesio ir darbinės atminties domenui vertinti pasirinkome SSPSpan, SWMtoer, RVPtohit; vykdomosios funkcijos domenui – OTSprofir, OTSMech, CGTriadj, SWMmtfi6; vizualinės erdvinės funkcijos domenui – SRMNumco, SRMmecolat, SWMtoer; epizodinės atminties rodikliais pasirinkome PALMetr, PALstfir, SWMweer; kadangi kalbos domeną vertinome tik

vienu testu, todėl į jį atsižvelgėme, prognozuodami galimos konversijos į su PL susijusią demenciją tikimybę.



5.4-2 pav. Ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimų, nustatytų kompiuterizuotais testais, dažnis.

Paaiškinimai: CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, RVP – greito regos stimulų apdorojimo testas, SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, SRM – erdvinės regimosios atminties testas, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, SWM – erdvinės datbinės atminties testas, SWMstrat – SWM strategija, SWMtoer – SWM bendras klaidų skaičius, GNT – laipsniško vardinimo testas, CGT – Kembridžo lošimo testas

5.4-2 lentelė. Galimo su Parkinsono liga susijusio lengvo kognityvinio (vieno domeno) sutrikimo dažnis, vadovaujantis Pasaulinės judėjimo sutrikimų asociacijos 2012 m. kriterijais

Kognityvinis domenas	CANTAB testų rodikliai, kurių Z-vertės viršija (±1)	Galimas vieno domeno LKS (pacientų skaičius; %)
Dėmesys ir darbinė atmintis	SSPSpan, SWMtoer, RVPtohit	16 (14%)
Vykdomoji funkcija	OTSprofir+OTSMech, CGTriadj, SWMmtfi6	7 (6%)
Vizualinė erdvinė funkcija	SRMNumco+ SRMmecolat, SWMtoer,	8 (7%)
Epizodinė atmintis	PALMetr+PALstfir, SWMweer	- (0%)
Kalba	GNTtoco	31 (27%)*

Paaiškinimas: CANTAB - Kembridžo neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinys , LKS – lengvas kognityvinis sutrikimas, SSPSpan – erdvinio dėmesio testo ilgiausios sekos narių skaičius, SWMtoer – erdvinės darbinės atminties testo beras klaidų skaičius, RVPtohit – greito regos stimulų apdorojimo teisingų atsakymų skaičius, OTSprofir – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo užduočių, išspręstų pirmu bandymu, skaičius, OTSMech - vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo bandymų skaičius, CGTriadj – rizikos įvertinimo koeficientas, SWMmtfi6 – erdvinės darbinės atminties testo vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo (6 pakopa),

SRMNumco – regimosios darbinės atminties testo teisingų atsakymų skaičius, SRMMecolat - regimosios darbinės atminties testo laikas iki pasirinkimo, SWMtoer - erdvinės darbinės atminties testo bendras klaidų skaičius, PALMetr – porinių asociacijų testo vidutinis bandymų skaičius, SWMWeer - erdvinės darbinės atminties testo vidinių klaidų skaičius, GNTtoco – laipsniško vardinimo testo teisingų atsakymų skaičius, *neatitinka PJSA PL-LKS kriterijų

Taigi, pagal PJSA rekomendacijas [16], galimo vieno domeno LKS kriterijus atitiko 27% ankstyva PL sergančiųjų; dažniausiai nustatytas dėmesio ir darbinės atminties domeno galimas LKS, rečiau – vizualinės erdvinės funkcijos ir vykdomosios funkcijos 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 (PALMetr+PALstfir ir GNTtoco) rezultatus nustatėme 9 (7,8%) ankstyva PL sergantiesiems. Remdamiesi gautais rezultatais, padarėme išvadą, kad sergant ankstyva PL vyrauja frontostriatinių funkcijų – dėmesio ir darbinės atminties, vizualinės erdvinės orientacijos bei vykdomosios funkcijos - sutrikimas. Daugiau nei ketvirtadaliui ankstyva PL sergančiųjų galima įtarti su PL susijusį lengvą kognityvinį sutrikimą, atitinkantį PJSA rekomendacijose nurodytus galimo LKS kriterijus [15].

Apibendrindami 5.3. skyriuje išdėstytus faktus, kurie susieja pažinimo funkcijas su PL klinikiniais simptomais, kiekvieno testo rezultatų ryšiui aprašyti žingsniniu ir rankiniu būdu sukūrėme tiesinės regresijos modelius, kuriuose priklausomu kintamuoju laikėme testo rezultatą, o nepriklausomais – amžių, mokymosi trukmę, HAD, ESS, PDSS, PFS, pacientams – ir ligos sunkumo rodiklius (bendrą UPLVS ir UPLVS III). Modeliai atitiko duomenis. Pacientams sudarėme 35 lygtis, o kontroliniams asmenims – 20. PL sergančiųjų pažinimo funkcijos priklausė nuo demografinių veiksnių ir klinikinių motorinių ir nemotorinių simptomų sąveikos. Geriausios pacientų kognityvinių testų rezultatus veikiančių faktorių diskriminacinės charakteristikos (determinacijos koeficientas $R^2>0,2$) sudarytos greito regos stimulų apdorojimo latencijos laikui RVPMelat, planavimo ir užduoties sprendimo laiko rodikliams OTSMelatco ir OTSMelatch, epizodinės atminties testo rodikliams PALfirme, PALMeer, PALMetr, PALstage, PALtoerad, PALtotrad, erdvinės dėmesio apimties testo ilgiausios sekos narių skaičiui SSPSpan, darbinės atminties testo vidinių klaidų skaičiui SWMwer ir teisingai įvardintų objektų skaičiui GNTtoco (5.4-3 lentelė). Remdamiesi regresijos lygtimis nusakytais testų rezultatų ir pažinimo funkcijų veiksnių ryšiais, konstatavome, kad dėmesio, darbinės atminties, planavimo funkcija labiausiai susijusi su PL sunkumu ir motorine būkle. Epizodinės atminties rodikliai, išskyrus PALfirme, 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.

5.4-3 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios pažinimo funkcijų ryšius su depresija, nerimu, nuovargiu, mieguistumu, miego kokybe ir ligos sunkumo rodikliais PL sergančiųjų grupėje

Kintamasis	Lygtis	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 UPLVS III+539,904 x Amžius, metais-2221.833x UPLVS-16459,336	**0,379**
OTSMelatch	HAD x981,352-ESS x667.452+341,426 x Amžius, metais+UPLVS III x 348,632+PDSSx 127,711-28877,097	**0,350**
PALfirme	19,175-0.088 xUPLVS-PFS x0,087+ESS x 0.295	**0,245**
PALMeer	Amžius, metais x0.065+HADx0,078-0,127xESS--0,524	**0,201**
PALMetr	0.823+0,22xAmzius, metais+HADx0.034-ESSx0.055	**0,265**
PALStage	9,841-0,055xHAD+0.053xESS-0,019xAmzius, metais-0,007xPDSS	**0,380**
PALtoerad	HADx1,48-2.820xESS+0.958xAmzius, metais -23,988	**0,332**
PAL totrad	5,800+0,198xAmzius, metais+0.324xHAD-0,540xESS	**0,305**
GNTtoco	4,277+1,310xIssilavinimas, metais-0.276xHAD+0.191xESS	**0,379**
SSPSpan	5,319+0,103xUPLVS III+ Išsilavinimas, metais+0.74xESS-0.085xHAD-0.021xPDSS	**0,414**
SWMwer	-10,782+0.176xPFS+0.67xPDSS-0.269x ESS	**0,358**

Paaiškinimai: ESS – Epvorto mieguistumo skalė, PFS – Parkinsono ligos nuovargio skalė, PDSS – Parkinsono ligos miego skalė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė, UPLVS – unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, RVPMelat – greito regos stimulų apdorojimo testo vidutinis latencijos laikas, OTSMelatco – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis latencijos laikas iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatch – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis latencijos laikas iki pirmo pasirinkimo, PALfirtme – porinių asociacijų testo pirmu bandymu pasiektų stadijų skaičius, PALstage – porinių asociacijų testo pasiekta stadija, PALMeer – porinių asociacijų testovidutinis klaidų skaičius, PALMetr – porinių asociacijų testo vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALtoerad – porinių asociacijų testo bendras klaidų skaičius, PALtotrad – porinių asociacijų testobendras bandymų skaičius, GNTtoco – laipsniško įvardinimo testo bendras tesiginų atsakymų skaičius, SSPSpan – erdvinio dėmesio testo ilgiausios sekos trukmė, SWMwer – erdvinės darbinės atminties testo vidinių klaidų skaičius

Geriausios kontrolinių asmenų kognityvinių testų rezultatus veikiančių faktorių diskriminacinės charakteristikos (determinacijos koeficientas $R^2>0,2$) sudarytos dėmesio selektyvumo rodikliui CRTtocotr, epizodinės atminties rodikliams PALfirme, PALstfir, darbinės atminties testo SWMwer ir SWMdoer, polinkio rizikuoti koeficientui CGTritak ir sprendimų kokybės rodikliui CGTqdema (5.4-4 lentelė). Remiantis regresinės analizės rezultatais, kontrolinių tiriamųjų dėmesio selektyvumas priklausė nuo mieguistumo, nuovargio, mokymosi trukmės, trumpalaikės atminties ir išmokimo rezultatai – nuo mieguistumo, miego kokybės bei mokymosi trukmės, erdvinės darbinės atminties rodiklius

veikė ir nuovargis, sprendimų kokybę – mieguistumas ir depresiškumas, o polinkis rizikuoti priklausė nuo mieguistumo ir bendros miego kokybės. Apibendrinant, kontrolinių asmenų kognityvinių testų rezultatai labiausiai priklauso nuo mieguistumo, mažiau nuo amžiaus ir išsilavinimo, šiek tiek nuo nuovargio ir mažiausiai – nuo depresiškumo.

5.4-4 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios pažinimo funkcijų ryšius su depresija, nerimu, nuovargiu, mieguistumu, miego kokybe kontrolinių tiriamųjų grupėje

Kintamasis	Lygtis	R^2
CRTtocotr	96,963-ESSx0.147+ Išsilavinimas, metaisx0.174+PFSx0.018	**0,597**
PALfirtme	14,430-ESSx0.774+ Išsilavinimas, metaisx0.528	**0,316**
PALstfir	0,797+ESSx0.149+PDSSx0.041	**0,358**
SWMdoer	3,131+PFS x 0,149+ESS x 0,474 - Išsilavinimas, metais x 0,418	**0,459**
SWMwer	4,852+PFSx0,208+ESSx0,712- Išsilavinimas, metaisx0,606	**0,423**
CGTritak	ESS x 197,526+PDSS x 50,046-5212,670	**0,215**
CGTqdema	1,065-ESSx0,29-HADx0,020	**0,269**

Paaiškinimai: ESS-Epvorto mieguistumo skalė, PFS – Parkinsono ligos nuovargio skalė, PDSS- Parkinsono ligos miego skalė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė, CRTtocotr – pasirinkimo reakcijos laiko testo tesingų atsakymų skaičius, PALfirtme – porinių asociacijų testo pirmu bandymu pasiektų stadijų skaičius, PALstfir - porinių asociacijų testo pirmu bandymu pasiekta stadija, SWMdoer – erdvinės darbinės atminties testo dvigubų klaidų skaičius, SWMwer – erdvinės darbinės atminties testo vidinių klaidų skaičius, CGTritak – Kembrido lošimo testo rizikavimo koeficientas, CGTqdema – Kembrido lošimo testo sprendimų kokybės koeficientas

5.5. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų asmenų pažinimo funkcijų ryšys su vaizdinimo metodais nustatytais biologiniais ligos žymenimis

5.5.1. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų ir kontrolinių asmenų pažinimo funkcijų ryšys su galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos pakitimais transkranijinės sonografijos metu

Ištyrėme, kaip ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijos susijusios su juodosios medžiagos (JM) echogeniškumu, atlikdami T-testą (arba Mano-Vitnio testą neparametriniams kriterijams) ir taikydami tiesinę regresinę analizę. Lygindami vienpusės ir generalizuotos PL pažinimo funkcijų ryšį su JM padidėjusio echogeniškumo plotu, atsižvelgėme, kad pogrupiai skyrėsi pagal mokymosi trukmę, lytį, PL trukmę simptomų pradžios, būklę pagal UPLVS, ir kaip kovariatus įtraukėme mokymosi trukmę, lytį, UPLVS įvertį. Subjektyvios PL trukmės nuo simptomų atsiradimo į kovariatus netraukėme, norėdami išvengti multikolinearumo problemos, nes ligos trukmė koreliavo su UPLVS įverčiu.

TKS rezultatai. Transkranijinė ultragarsinė sonografija buvo atikta 75 tiriamosios grupės ir 40 kontrolinių asmenų; tyrimą atliko patyręs specialistas, kuris nebuvo informuotas apie tiriamųjų priklausomybę PL pacientų ar kontrolinių asmenų grupei. 8 (10,7%) pacientams

tyrimo atlikti nepavyko dėl abipusio temporalinio kaulo blogo pralaidumo ultragarsui, todėl į galutinę analizę įtraukti tik 67 (89,3%) pacientų duomenys, iš jų 43 (64,2%) sirgo vienpuse ir 24 (35,8%) generalizuota PL. Kontrolinėje grupėje ultragarsinio signalo pagalba vizualizuoti smegenų kamieno struktūrų nepavyko 5 tiriamiesiems (12,5%), todėl į galutinę analizę įtraukti 35 kontrolinių asmenų duomenys. Abipusis tyrimas buvo atliktas 62 PL sergantiesiems ir 33 kontroliniams asmenims (5.5.1-1 lentelė). Vizualiai vertintas galvos smegenų kamieno JM ultragarsinio signalo intensyvumas: jei aiškiai skyrėsi nuo aplinkinių smegenų kamieno struktūrų intensyvumo (buvo šviesesnis), jis vertintas kaip padidėjęs, jei JM vizualiai išskirti nepavyko dėl signalo intensyvumo izoechogeniškumo, jis vertintas kaip nepadidėjęs. Pakartotinių matavimų metu po du kartus išmatuotas JM plotas kairėje ir dešinėje smegenų kamieno pusėje. Gautus JM echogeniškumo ir ploto duomenis pateikiame 5.5.1-1 lentelėje.

5.5.1-1 lentelė. Galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos echogeniškumo tyrimo TKS būdu rezultatai

		PL sergantieji		Kontroliniai tiriamieji	
		N	%	N	%
Juodosios medžiagos intensyvumas	padidėjęs abipus	59	88,0	3	8,6
	padidėjęs vienoje pusėje	7	10,4	1	3,3
	nepadidėjęs	1	1,5	31	88,6
	Viso:	67	100,0	35	100,0
Kaukolės kaulų pralaidumas ultragarsui	echopralaidus iš abiejų pusių	62	82,7	33	82,5
	echonegatyvus iš vienos pusės	5	6,7	2	5,0
	echonegatyvus iš abiejų pusių	8	10,7	5	12,5
	Viso:	75	100,0	40	100,0

Paaiškinimai: TKS – transkranijinė sonografija, PL – Parkinsono liga, N – skaičius

JM hiperechogeninis signalas stebėtas 98,4% (N=66) pacientų, tik vienam pacientui šio fenomeno nenustatyta; 10,4% (N=7) PL sergančiųjų nustatytas vienos pusės JM hiperechogeniškumas, tačiau 5 iš šių ligonių dėl temporalinio echopralaidumo ypatumų atliktas tik vienpusis tyrimas. 11,9% (N=4) kontrolinių tiriamųjų JM echogeninis signalas buvo padidėjęs.

JM ploto matavimų rezultatus pateikiame 5.5.1-2 lentelėje.

5.5.1-2 lentelė. Juodosios medžiagos hiperechogeninio ploto matavimo rezultatai.

	PL - SNdex, cm2	PL - SNsin, cm2	K – SNdex, cm2	K- SNsin, cm2	PL - SNvid, cm2	K – SNvid, cm2
Vidurkių palyginimas	**p=0,000***		P=0,245		**P=0,000***	
Koreliacija tarp porinių matavimų	r =0,392, P=0,000	r =0,568, P=0,000	r=0,945, p=0,000	r=0,829, p=0,000		
Vidurkis	0,29	0,25	0,15	0,13	0,26	0,13

Standartinė paklaida	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01
Mediana	0,27	0,26	0,15	0,15	0,28	0,15
Standartinis nuokrypis	0,09	0,10	0,03	0,05	0,10	0,05
Mažiausia vertė	0,15	0,25	0,10	0,13	0,00	0,00
Didžiausia vertė	0,51	0,38	0,18	0,19	0,45	0,18

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, K – kontroliniai asmenys, SN – juodoji medžiaga, *s.nigra*, SNdex - juodosios medžiagos plotas dešinėje, SNsin – juodosios medžiagos plotas kairėje, SNvid – vidutinis juodosios medžiagos plotas, * reikšmingumo lygmuo p<0,001

Pakartotinių matavimų rezultatus palyginę poriniu T testu, nustatėme, kad ir PL, ir kontrolinių asmenų porinių JM ploto matavimų rezultatai patikimai koreliavo. Todėl darbe pateikiame dešinės ir kairės pusės matavimų vidurkius. PL sergančiųjų dešinės ir kairės pusės JM ploto palyginimo rezultatai reikšmingai skyrėsi: dešinėje vidutinis JM plotas buvo šiek tiek didesnis (atitinkamai, 0,29±0,01 ir 0,25±0,01 cm², p=0,000). Kontrolinėje grupėje tokio skirtumo nenustatyta (p=0,245).

Galutinei analizei naudojome vidutinį JM plotą, gautą apskaičiavus visų 4 matavimų arba 2 vienos pusės, kai atliktas tik vienpusis tyrimas, vidurkį (cm²). PL grupės asmenų TKS būdu ištirtas vidutinis galvos smegenų kamieno JM padidėjusio echogeniškumo plotas buvo 0,26±0,10 cm² ir reikšmingai viršijo kontrolinių asmenų rodiklį (atitinkamai 0,13±0,04 cm², p=0,000).

Nustatėme, kad vienpuse PL sergančiųjų JM plotas buvo reikšmingai didesnis priešingoje motoriniams simptomams pusėje (5.5.1-3 lentelė). Bendras klinikiniu požiūriu atskirtos vienpusės ir generalizuotos PL pacientų vidutinis JM plotas reikšmingai nesiskyrė.

5.5.1-3 lentelė. PL sergančiųjų JM ploto matavimų palyginimas pagal motorinių siptomų lateralizaciją (95%PI)

	Kūno pusė, kurioje dominuoja PL simptomai	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	p reikšmė
JM vidutinis plotas kairėje, cm2	Dešinė	35	0,31	0,06	**0,000****
	Kairė	32	0,28	0,05	
JM vidutinis plotas dešinėje, cm2	Dešinė	35	0,26	0,10	**0,038***
	Kairė	32	0,30	0,05	
JM vidutinis plotas, cm2	Vienpusė PL	43	0,26	0,11	0,938
	Generalizuota PL	24	0,27	0,10	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, JM – juodoji mežiaga, N – tiriamųjų skaičius, *reikšmingumo lygmuo p<0,05, ** reikšmingumo lygmuo p<0,001

Nubraižę ROC kreivę TKS JM vidutinio ploto rezultatui, diagnostine grupe pasirinkus PL, nustatėme aukštą diskriminacinę gebą (5.5.1-4 lentelė), taip pat ir tirdami TKS nustatyto kontralateralinės JM ploto rezultato diagnostines charakteristikas, nustatėme aukštą diskriminacinę gebą (5.5.1-4 lentelė).

5.5.1-4 lentelė. TKS nustatyto juodosios medžiagos ploto diagnostinės charakteristikos.

	ROC plotas po kreive	Standartinė paklaida	P reikšmė	Asimptotinis 95% pasikliovimo intervalas	
				Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis
JM vidutinis hiperechogeninis plotas, cm²: diagnostinė grupė – ankstyva PL	0,906	0,026	**0,000**	0,854	0,958
JM vidutinis hiperechogeninis plotas kairėje, cm²: diagnostinė grupė – vyraujantys PL motoriniai simptomai dešinėje	0,903	0,038	**0,000**	0,827	0,978

Paaiškinimai: TKS – transkranijinė sonografija, PL – Parkinsono liga, JM – juodoji medžiaga

Remdamiesi literatūroje rekomenduojama slenkstine verte[137,138,143,146], suskirstėme pacientus į grupes pagal slenkstinę JM ploto ribą > 0,2 cm² ir palyginome jų klinikines charakteristikas (lentelė). Nustatėme, kad pacientų, kurių JM vidutinis plotas > 0,2 cm², sunkesnė bendra funkcinė būklė pagal UPLVS (16,22±9,54 balo, ir, atitinkamai, 11,96±7,39 balo, p=0,049), ženklesnis kasdienės veiklos pablogėjimas pagal UPLVS II (3,26±2,05 balo, ir, atitinkamai, 2,00±1,98 balo, p=0,010), didesnis tremoro įvertis (UPLVS 20, 1,58±0,99 balo, ir, atitinkamai, 1,04±0,82 balo, p=0,020), didesnis depresiškumas (HAD 13,61±7,51 balo, ir, atitinkamai, 9,87±7,95 balo, p=0,039; HADD, 6,84±4,06 balo, ir, atitinkamai, 4,04±2,29 balo, p=0,000), blogesnė miego kokybė (PDSS, 105,92±27,79 ir, atitinkamai, 119,04±19,46, p=0,036) ir trumpesnis miegas naktį (6,75±1,11 ir, atitinkamai, 7,26±0,90, p=0,047). Kiti demografiniai ir klinikiniai rodikliai reikšmingai nesiskyrė.

Atlikus dvinarę logistinę regresiją, nustatytos tokios TKS JM ploto matavimo metodo diagnostinės charakteristikos, atskiriant sergančiuosius PL nuo nesergančiųjų: jautrumas 90,4%, bendras klasifikavimo tikslumas 75,8%, specifiškumas nedidelis – 35,7%, Nagelkerkės koeficientas R^2=0,408, Voldo kriterijaus p<0,001. Maksimizuojant Youden‘o indeksą, gauta šio darbo TKS JM ploto slenkstinė vertė – 0,23 cm² (Youden‘o indeksas – 0,597). Lyginant pacientų grupes pagal šią slenkstinę vertė, išliko reikšmingas skirtumas tarp grupių pagal HADD (p=0,020), UPLVS II (p=0,046) ir UPLVS 20 (p=0,047), tačiau bendra būklė ir kiti klinikiniai rodikliai nebesiskyrė.

Ištyrę vidutinio JM ploto rezultato ryšį su demografiniais rodikliais ir potencialiais pažinimo funkcijų veiksniais, nustatėme vienintelę reikšmingą, bet silpną atvirkščią koreliaciją su savarankiškumu (r=-0,281, p=0,002), įvertintu Švabo-Inglando skale. JM vidutinis plotas nekoreliavo su amžiumi, išsilavinimu, MMSE, PDQ39, PDSS, ESS, PFS, HAD, HADD, HADN, todėl kognityvinių kintamųjų ir TKS koreliacinės analizės metu šių rodiklių į kovariatus neįtraukėme.

TKS rezultatų ryšys su kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatais. Norėdami nustatyti ryšį tarp TKS išmatuotų JM rodiklių ir CANTAB testų rezultatų, skaičiavome koreliacijos koeficientus pacientų ir kontrolinių asmenų grupėse. Apskaičiavome, kad PL sergančiųjų JM vidutinis plotas reikšmingai, tačiau silpnai koreliavo su OTS vidutiniu latencijos laiku iki teisingo pasirinkimo (r=-0,189, p=0,043), tačiau vidutinio ar stipraus koreliacinio ryšio su jokiais CANTAB testų rezultatais nenustatėme. Kontrolinių asmenų JM vidutinis plotas vidutiniškai koreliavo su CRT reakcijos laiku (r=0,355, p=0,021), vidutiniu bandymų skaičiumi iki sėkmės PALMetr (r=-0,309, p=0,046) ir vidutiniu bendru bandymų skaičiumi PALtotrad (r=-0,309, p=0,046), taip pat su paieškos laiku SWMmtok8 (r=-0,332, p=0,032).

Palyginome CANTAB testų vidurkius tarp pogrupių pagal JM vidutinį plotą > 0,2cm², kontroliuojamais faktoriais pasirinkę UPLVS, PDSS, HAD ir HADD įverčius, nustatėme, kad tiriamųjų, kurių JM plotas viršijo slenkstinę vertę, RVPtoco buvo mažesnis (241,65±16,05, ir, atitinkamai, 247,52±9,63, p=0,031), OTSMelatco ilgesnis (24560,35±21067,86 ms, ir, atitinkamai, 17871,86±3851,53 ms, p=0,007), mažesnis OTSprofir (15,55±2,41, ir, atitinkamai, 17,17±1,77, p=0,003) ir didesnis OTSMech (1,32±0,22, ir, atitinkamai, 1,16±0,11 balo, p=0,000), mažesnė PALstage (7,54±0,80, ir, atitinkamai, 8,00±0,00, p=0,000), daugiau klaidų PALtoerad (37,71,±37,06, ir, atitinkamai, 23,26±13,32, p=0,004), SSPMistatt (1,53±0,36, ir, atitinkamai, 1,34±0,19, p=0,001), SWMbeer (41,87±21,76, ir, atitinkamai, 22,65±14,61, p=0,000) ir SWMtoer (43,26±22,41, ir, atitinkamai, 24,87±14,62 balo, p=0,000). GNTtoco, SSPSpan ir jokie CGT rodikliai tarp pogrupių pagal JM vidutinį plotą > 0,2 cm² nesiskyrė. Taigi, pacientų, kurių JM plotas > 0,2 cm², dėmesio sutelktumas ir pastovumas, sprendimo ir planavimo strategijos kūrimas, darbinė bei epizodinė atmintis yra blogesnės kokybės, o dėmesio apimtis, semantinė atmintis bei įvardinimas ir sprendimų kokybė su rizika susijusio elgesio metu nesiskiria nuo pacientų, kurių vidutinis JM plotas neviršijo slenkstinės ribos, t.y., buvo lygus arba mažesnis už 0,2 cm².

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, cm². Pavyko sukurti tik 2 reikšmingus modelius (5.5.1-5 lentelė), kurie nurodo JM ploto įtaką erdvinės regimosios atminties užduoties atlikimo laikui SRMmecolat ir rizikos įvertinimo koeficientui CGTriadj, tačiau abiejų modelių determinacijos koeficientas labai mažas (SRMmecolat/JM vidutiniam plotui R^2=0,030, CGTriadj/JM vidutiniam plotui R^2=0,036), todėl galime teigti, kad JM vidutinis plotas silpnai susijęs su erdvinės regimosios atminties užduočių atlikimo greičiu bei rizikos

įvertinimo koeficientu, tačiau nei erdvinės regimosios atminties, nei elgesio rizikos reikalaujančių situacijų metu juo paaiškinti negalima. Jokių kitų vidutinio JM ploto ir CANTAB testų rezultatų tiesinių sąsajų nustatyti nepavyko.

5.5.1-5 lentelė. Regresijos lygties koeficientai, nusakantys pažinimo funkcijų ryšius su TKS išmatuotu JM plotu

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomi kintamieji	Regresijos lygties koeficientai		Standartizuotieji koeficientai	Stebėta Stjudento statistikos reikšmė F	P reikšmė	95% pasikliovimo intervalas koeficientui B		R^2
		B	Standartinė paklaida	Beta			Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis	
SRM mecolat	Laisvasis Narys	1962,605	248,542		7,896	0,000	1627,572	2388,273	0,030
	JM vid.pl.	1874,009	877,419	0,197	2,136	**0,035**	1578,369	2105,500	
CGT riadj	Laisvasis narys	0,215	0,155		1,380	0,170	0,138	0,491	0,036
	JM vid.pl.	1,252	0,549	0,210	2,281	**0,024**	1,038	1,682	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SRMMecolat – vidutinis erdvinės regimosios atminties testo laikas iki teisingo atsakymo, CCGTriadj – Kembridžo lošimo testo rizikos įvertinimo koeficientas, JM vid.pl. – juodosios medžiagos vidutinis plotas

Taigi, galime teigti, kad reikšmingos TKS išmatuoto vidutinio JM ploto įtakos pažinimo funkcijų kompiuterizuoto tyrimo rezultatams nenustatėme. Pastebėtas vienintelis silpnas vidutinio JM ploto koreliacinis ryšys su OTS testo latencijos laiku iki teisingo pasirinkimo ($r=-0,189$, $p=0,043$) nėra specifiškas, nes kontrolinių asmenų grupėje taip pat nustatyti pavieniai silpni koreliaciniai ryšiai tarp JM vidutinio ploto ir užduoties atlikimo laikų (SWMmtok8, CRTMecolat). JM vidutinis plotas taip pat nebuvo susijęs su jokiais klinikiniais pažinimo funkcijų veiksniais: amžiumi, nuovargiu, miego kokybe, mieguistumu, depresiškumu ir nerimu.

Su JM ploto padidėjimu virš slenkstinės ribos > 0,2 cm² reikšmingai susijęs blogesnis dėmesio sutelktumas ir pastovumas, sprendimo ir planavimo greitis, darbinė bei epizodinė atmintis, tačiau priežastinio ryšio įrodyti nepavyko. Šios pacientų grupės didesnis depresiškumas ir sunkesnė bendra funkcinė būklė pagal UPLVS rodo didesnį bendrą PL sunkumą, taigi pažinimo funkcijų sutrikimas galėtų būti susijęs su tolesniu PL patofiziologinių procesų progresavimu, kai juodosios medžiagos plotas viršija slenkstinę vertę. Dėmesio apimtis, semantinė atmintis bei įvardinimas ir sprendimų kokybė su rizika susijusio elgesio metu su JM ploto padidėjimu virš slenkstinės 0,2 cm² vertės nesusiję.

5.5.2. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšys su radionuklidinės galvos smegenų kompiuterinės tomografijos rezultatais

Galvos smegenų radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (RKT) su 123-joflupanu (*Datscan)* atliktas 36 pacientams, iš jų 21 (58,3%) sergančių vienpuse ir 15 (41,7%) generalizuota PL. Ištyrėme, kaip ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijos susijusios su kiauto/uodeguotojo branduolio radiofarmacinio preparato kaupimo santykiu (RKT Put/NC), atlikdami koreliacinę analizę, T-testą (arba Mano-Vitnio testą neparametriniams kriterijams) ir taikydami tiesinę regresiją. Norėdami išvengti klaidingos pažinimo funkcijų ir dopaminerginės disfunkcijos žymenų ryšio interpretacijos, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus, kontroliuojamais faktoriais pasirinkę kontroliuojamais faktoriais ašinių simptomų įvertį pagal UPLVS 5, 7, 14), rigidiškumą (UPLVS 22), HAD ir HADN įverčius, amžių, išsilavinimą, ESS, PFS.

RKT rezultatai. RKT rezultatai pateikti 5.5.1-1 lentelėje. Galutinei analizei naudojome vidutinį kiauto ir uodeguotojo branduolio santykį (Put/NC). Vidutinis ankstyvos PL grupės asmenų galvos smegenų RKT su 123-joflupanu metu nustatytas kiauto/ uodeguotojo branduolio radiofarmacinio preparato pasiskirstymo santykis 0,67±0,11 buvo kliniškai reikšmingas ir patvirtino PL (Put/NC <0,9).

5.5.1-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų galvos smegenų RKT su 123-joflupanu rezultatai.

RKT rodikliai	V	SN	Mediana	Mažiausia vertė	Didžiausia vertė
Putamen/Nucleus caudatus	0,67	0,01	0,70	0,50	0,89
Datscan kaupimas *N.caudatus* kairėje (vidutinis)	114,64	3,88	116,10	64,90	165,80
Datscan kaupimas *N.caudatus* dešinėje (vidutinis)	109,55	4,84	107,30	16,50	167,50
Datscan kaupimas *Putamen* kairėje (vidutinis)	79,28	3,15	76,90	43,70	149,20
Datscan kaupimas *Putamen* dešinėje (vidutinis)	81,35	2,98	78,50	53,90	149,90
Datscan kaupimas okcipitalinėje srityje (vidutinis)	38,30	1,11	35,80	25,60	53,50
Striatum total/Occipital	2,66	0,09	2,57	1,85	4,46
Nucleus caudatus/Occipital	3,04	0,08	3,07	2,02	4,54
Putamen/Occipital	2,09	0,06	2,10	1,56	4,38

Paaiškinimai: RKT- radionuklidinė kompiuterinė tomografija, V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, *Putamen* – kiautas, *Nucleus caudatus* – uodeguotasis branduolys, *Striatum total* – bendras viso dryžuotojo kūno struktūrų radiofarmacinio preparato kaupimas

Vienpuse ir generalizuota PL sergančiųjų RKT vidutinis Put/NC santykis reikšmingai skyrėsi: atitinkamai, 0,70±0,10 ir 0,62±0,17, p=0,02, nors ROC analizė neparodė

reikšmingos diskriminacinės vidutinio Put/NC santykio vertės, skiriant vienpusę ir generalizuotą PL (AUC 0,477(0,321;0,633).

Palyginę radiofarmacinio preparato telkimąsi priešingos ir tos pačios, kur vyrauja motoriniai simptomai, pusės kiaute, nustatėme, kad kontralateralinis vyraujantiems motoriniams simptomams *Putamen* sutelkė mažiau radiofarmacinio preparato Datscan (rezultatai 5.5.2-2 lentelėje).

5.5.2-2 lentelė. 123-joflupano telkimosi rezultatai priešingos vyraujantiems motoriniams simptomams pusės kiaute *Putamen*

	Kūno pusė, kurioje vyrauja PL simptomai	N	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	P reikšmė
Vidutinis Datscan telkimas dominantinei priešingos pusės kiaute *Putamen*	dominantinė	22	72,64	21,71	**0,027***
	nedominantinė	14	87,03	23,84	
Vidutinis Datscan telkimas tos pačios, kaip dominantinė, pusės kiaute *Putamen*	dominantinė	22	83,65	24,32	0,293
	nedominantinė	14	77,04	19,07	

Paaiškinimai: N – pacientų skaičius, PL – Parkinsono liga, *p<0,05

Ištyrę Put/NC santykio ryšį su klinikiniais PL simptomais ir kitais pažinimo funkcijų veiksniais (šie rezultatai pateikti 5.5.2-3 lentelėje), nustatėme reikšmingą šio rodiklio koreliaciją su PL stadija, UPLVS kognityvinės poskalės, ašinių simptomų ir rigidiškumo įverčiais, tačiau koreliacija su bendru UPLVS, kitų poskalių, tremoro, sensorinių simptomų įverčiais nebuvo reikšminga. Put/NC koreliavo su REM miego parasomnijos trukme, PDSS atgaivos po miego domeno įverčiais ir subjektyviais skundais poilsio po miego stoka. Pastebėjome, kad mažesnis Put/NC santykis koreliavo su didesniais HAD nerimo ir bendru įverčiu, taip pat su blogesne bendra gyvenimo kokybe ir jos atskirų domenų įverčiais – mobilumo, emocinės sveikatos, kognityvinės būklės, fizinio diskomforto. Koreliacija su PFS ir ESS nebuvo reikšminga. Put/NC nekoreliavo su JM vidutiniu plotu. Šiais rezultatais pagrindėme papildomų kovariatų pasirinkimą tolesnei CANTAB testų ir RKT rezultatų analizei.

5.5.2-3 lentelė. RKT Put/NC santykio ryšys su klinikiniais PL simptomais ir pažinimo funkcijų veiksniais

Klinikiniai rodikliai		**RKT santykis *Putamen/Nucleus caudatus***	**Klinikiniai rodikliai**		**RKT santykis *Putamen/Nucleus caudatus***
Amžius, metais	r	-0,247	PDQ39 bendras įvertis, balais	r	**0,279***
	p	0,069		p	**0,039**
Laikas nuo PL diagnozės nustatymo, mėnesiais	r	-0,035	PDQ 39 mobilumo domenas (1-10), balais	r	**0,288***
	p	0,798		p	**0,033**
Bradikinezė (UPLVS	r	-0,256	PDQ 39 kasdienės	r	-0,044

23,24,25,26,31), balais	p	0,060	veiklos domenas (11-16), balais	p	0,752
Ašiniai simptomai - motorinė poskalė (UPLVS 27,29,30), balais	r	-0,194	PDQ 39 emocinės sveikatos domenas (17-22), balais	r	**0,466****
	p	0,157		p	**0,000**
Ašiniai simptomai – kasdienė veikla (UPLVS 5,7,14), balais	r	**-0,292***	PDQ 39 stigmos domenas (23-26), balais	r	0,217
	p	**0,030**		p	0,111
Rigidiškumas (UPLVS 22), balais	r	**-0,349****	PDQ 39 socialinės paramos domenas (27-29), balais	r	0,199
	p	**0,009**		p	0,146
Tremoras (UPLVS 20), balais	r	0,256	PDQ 39 kognityvinės būklės domenas (30-33), balais	r	**0,276***
	p	0,059		p	**0,041**
Obstipacijos	r	0,235	PDQ 39 fizinio diskomforto domenas (37-39), balais	r	**0,392****
	p	0,085		p	**0,003**
Nikturija	r	**0,277***	HAD skalės bendras įvertis, balais	r	**0,282***
	p	**0,041**		p	**0,037**
Subjektyvus nuovargis, balais	r	0,219	HAD depresijos bendras įvertis, balais	r	0,145
	p	0,108		p	0,291
Subjektyvus poilsis po miego, balais	r	**-0,308***	HAD nerimo bendras įvertis, balais	r	**0,450****
	p	**0,022**		p	**0,001**
Nakties miego trukmė, valandomis	r	0,104	PDSS bendras įvertis, balais	r	-0,056
	p	0,449		p	0,683
Dienos miego trukmė, valandomis	r	**-0,275***	PDSS bendros miego kokybės domenas (1), balais	r	-0,164
	p	**0,043**		p	0,233
PMES epizodų dažnis anamnezėje (per mėnesį)	r	**0,344***	PDSS nemigos domenas (2,3), balais	r	-0,081
	p	**0,010**		p	0,559
PMES trukmė subjektyviai, metais	r	**-0,628****	PDSS neramumo domenas (4,5), balais	r	-0,206
	p	**0,007**		p	0,132
PL stadija pagal Hoehn-Yahr	r	**-0,378****	PDSS motorinių simptomų domenas (10-13), balais	r	-0,082
	p	**0,004**		p	0,549
Švabo-Inglando kasdieninio gyvenimo veiklos skalė, %	r	0,145	PDSS atgaivos po miego domenas (14), balais	r	**-0,322***
	p	0,29		p	**0,017**
UPLVS bendras įvertis, balais	r	-0,256	PDSS mieguistumo domenas (15), balais	r	0,235
	p	0,059		p	0,084
UPLVS I poskalės įvertis (protavimas, elgesys, nuotaika), balais	r	**0,282***	Epvorto mieguistumo skalės bendras įvertis, balais	r	0,175
	p	**0,037**		p	0,202

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PDQ 39 – PL gyvenimo kokybės skalė, UPLVS – Unifikuota PL vertinimo skalė, PDSS - Parkinsono ligos miego skalė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė, *p<0,05, **p<0,01

Iš visų CANTAB testų rezultatų su RKT nustatytu Put/NC stipriausiai koreliavo erdvinės dėmesio apimties rodikliai – SSPSpan (r=0,576, p=0,000) ir SSPMistatt (r=-0,421, p=0,002) (dalinės koreliacijos koeficientai nurodyti 5.5.2-4 lentelėje).

5.5.2-4 lentelė. Pažinimo funkcijų testų rezultatų ir RKT Put/NC dalinė koreliacija, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus amžių, išsilavinimą, PFS, ESS, HAD, HADN, UPLVS 22, UPLVS (5,7,14)

Kontroliuojami veiksniai: amžius, išsilavinimas, PFS,	RKT santykis *Putamen/Nucleus*	Kontroliuojami veiksniai: amžius, išsilavinimas, PFS, ESS, HAD,	RKT santykis *Putamen/Nucleus*

ESS, HAD, HADN, UPLVS 22, UPLVS (5,7,14)	*caudatus*		HADN, UPLVS 22, UPLVS (5,7,14)	*caudatus*	
	r	p		r	P
CRT vidutinis laikas iki reakcijos į stimulą CRTmecolat	-0,053	0,712	Erdvinio dėmesio testo visos klaidos, SSP total errors	0,256	0,073
CRT visi teisingi atsakymai CRTtocotr	**-0,352**	**0,012***	SRM testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms, SRMmecolat	**-0,338**	**0,016***
RVP vidutinis reakcijos į stimulą laikas RVPmelat	0,098	0,499	SRM testo teisingi atsakymai SRMNumco	-0,166	0,249
RVP klaidingo avarinio signalo tikimybė RVPprfal	-0,064	0,659	SWM testo tarpinių klaidų bendras skaičius SWMbeer	**-0,374**	**0,008***
RVP teisingo atsakymo tikimybė RVPprhit	0,007	0,963	SWM testo dvigubų klaidų bendras skaičius SWMdoer	-0,059	0,686
OTS vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės OTSMech	-0,080	0,581	SWM testo vidutinis laikas iki pirmo atsako, ms - 6 d. SWMmtfi6	**0,407**	**0,003***
OTS vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo OTSMelatco	**-0,292**	**0,039***	SWM testo bendras klaidų skaičius SWMtoer	**-0,348**	**0,013***
OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo OTSMelatch	-0,202	0,164	SWM testo vidutinis dėžučių paieškos laikas, ms - 6 d. SWM mtok6	0,204	0,156
OTS užduotys pirmu bandymu OTSprofir	-0,076	0,687	SWM testo vidinių klaidų bendras skaičius SWMwer	-0,004	0,978
PAL pirmu bandymu pasiektos stadijos PALfirme	-0,038	0,791	SWM testo strategija SWMstrat	-0,063	0,663
PAL vidutinis klaidų skaičius PALMeer	0,209	0,145	CGT testo delsimo latencijos koeficientas CGTdelav	**-0,469**	**0,001***
PAL vidutinis bandymų skaičius PALMetr	0,183	0,212	CGT testo svarstymo laikas, ms, CGTdelti	0,138	0,338
PAL pasiekta stadija PALStage	0,039	0,788	CGT testo statoma turimos sumos dalis CGTovpr	-0,148	0,304
PAL pirmu bandymu pasiekta stadija PALStfir	-0,244	0,088	CGT testo sprendimų kokybės koeficientas CGTqdema	0,061	0,673
PAL visos klaidos PALtoerad	0,072	0,625	Kembridžo lošimo testo rizikos įvertinimo koeficientas CGTridaj	0,137	0,342
PAL visi bandymai PALtotrad	0,134	0,354	CGT testo rizikos koeficientas CGTritak	-0,132	0,362
GNT testo teisingų atsakymų skaičius GNTtoco	-0,035	0,809	SSP testo klaidų skaičius/1 bandymui SSPMistatt	**-0,421**	**0,002***
SSP testo ilgiausia seka SSPSpan	**0,576**	**0,000****	TKS vidutinis hiperechogeninės JM plotas, cm2	0,008	0,957

Paaiškinimai: RKT – radionuklidinė kompiuterinė tomografija, Put/NC – kiauto ir uodeguotojo branduolio santykis, CRT – pasirinkimo reakcijos laiko testas, RVP – greito regimosios informacijos apdorojimo testas, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, GNT – laipsniško įvardinimo testas, SSP – erdvinio dėmesio apimties testas, SRM – erdvinės regimosios atminties testas, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, CGT – Kembridžo lošimo testas, p reikšmė rodo, ar dalinės koreliacijos koeficientas skiriasi nuo 0, kontroliuojamais kintamaisiais pasirinkus PFS, ESS, amžių, išsilavinimą, HAD, HADN, UPLVS 22, UPLVS (5,7,14),* dalinė koreliacija, kai p<0,05,** dalinė koreliacija, kai p<0,001 p reikšmė

Keleto darbinės erdvinės atminties testo rodiklių – tarpinių klaidų skaičiaus SWMbeer (r=-0,374, p=0,008), bendro klaidų skaičiaus SWMtoer (r=-0,348, p=0,013), vidutinio dėžučių paieškos laiko 6 pakopoje SWMmtfi6 (r=0,407, p=0,003) - koreliacinis ryšys su Put/NC rodė, kad mažėjant dopaminerginiam rezervui, blogėja darbinės atminties kokybė ir laiko planavimas.

Mąstymo tempo sulėtėjimo ryšį su Put/NC taip pat liudijo ir koreliacija su vidutiniu užduoties sprendimo laiku iki teisingo atsakymo planavimo teste OTSMelatco (r=0,-292, p=0,039) bei erdvinės orientacijos ir darbinės atminties užduočių metu SRMMecolat (r=-0,338, p=0,016). Dėmesio selektyvumo susilpnėjimas taip pat buvo reikšmingai, nors ir silpnai susijęs su dopamino transporterio degeneracija – pasirinkimo reakcijos laiko teisingų atsakymų skaičius CRTtocotr (r=-0,352, p=0,012) neigiamai koreliavo su Put/NC. Nenustatėme reikšmingo presinapsinės dopaminerginės disfunkcijos ryšio su greito regos stimulų apdorojimo (RVP), semantinės atminties ir įvardinimo (GNT) bei epizodinės atminties (PAL) rodikliais, o iš elgesio strategijos testo CGT testo rodiklių su Put/NC koreliavo impulsyvumo rodiklis CGTdelav (r=-0,469, p=0,001).

Norėdami išsiaiškinti, ar anksčiausioje motorinėje ligos stadijoje galima nustatyti ryšį tarp pažinimo funkcijų ryšį ir radiofarmacinio preparato telkimosi kontralateralinio Putamen srityje, atlikome vienpuse PL sergančiųjų CANTAB testų rezultatų ir RKT vidutinio Datscan telkimosi vyraujantiems motoriniams simptomams priešingos pusės kiaute *Putamen* koreliacinę analizę. Kontroliuojamais faktoriais pasirinkome ašinių simptomų įvertį pagal (UPLVS 5, 7, 14), rigidiškumą (UPLVS 22), HAD įverčius. Nustatėme, kad vidutinis Datscan telkimas vyraujantiems motoriniams simptomams priešingos pusės kiaute *Putamen* koreliuoja su dėmesio rodikliais - pasirinkimo reakcijos vidutiniu laiku iki reakcijos į stimulą CRTMecolat (r=0,322, p=0,024), regos stimulų apdorojimo kiekybiniais ir kokybiniais rodikliais: vidutiniu latencijos laiku RVPMelat (r=0,521, p=0,000), atpažintų sekų skaičiumi RVPtohit (r=0,364, p=0,010) bei visų klaidų skaičiumi 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. Pavyko sukurti 6 reikšmingus modelius (rezultatai regresijos lygties koeficientų pavidalu pateikti 5.5.2-5 lentelėje), kurie apibūdina dopaminerginės disfunkcijos įtaką erdvinio dėmesio apimčiai SSP ir klaidų skaičių/vienam bandymui SSPMistatt, erdvinės regimosios atminties užduoties atlikimo laikui SRMmecolat, taip pat mąstymo tempo rodikliui OTSMelatco ir strategijos kūrimo rodikliui OTSMelatch bei darbinės atminties dvigubų klaidų skaičiui SWMbeer. Sudarytų modelių kokybė gera, jų turinį nusako lygtys (išdėstytos pagal determinacijos koeficientą, nuo didžiausio).

5.5.2-5 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios pažinimo funkcijų ryšius su RKT nustatytu Put/NC			
Tiesinės regresijos modeliai	Stebėta Stjudento statistikos reikšmė	P reikšmė	Determinacijos koeficientas R^2
SSPSpan = 7,492 x *Put/NC* - 0,773			0,364
SSPMistatt =2,504 - 1,425 x *Put/NC*	-3,508	0,001	0,173
SRMMecolat = 5279,754 - 3975,239 x *Put/NC*	-3,367	0,001	0,161
OTSMelatco = 34350,926-24344,453 x *Put/NC*	-2,556	0,013	0,093
OTSMelatch = 23482,917-16679,852 x *Put/NC*	-2,537	0,014	0,091
SWMbeer = 74,273 - 51,162 x *Put/NC*	-2,164	0,035	0,064

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SRMMecolat – vidutinis erdvinės regimosios atminties testo laikas iki tesisingo atsakymo, Put/NC – RKT kiauto/uodeguotojo branduolio santykis, SWMbeer- SWM tarpinės klaidos, SSPSpan – SSP sekos ilgis, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSMelatco - OTS vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo

Matome, kad SSPSpan apibūdinančiame modelyje Put/NC vektoriaus kryptis teigiama, t.y., didėjant Put/NC, didėja ir SSP sekos ilgis (klinikiniu požiūriu svarbiau, kad mažėjant Put/NC santykiui, SSP seka trumpėja). Kituose modeliuose, kurie apibūdina darbinės atminties klaidų skaičių bei sprendimo trukmę ir mąstymo tempą, vektoriaus kryptis neigiama – klaidų daugėja ir laikas ilgėja mažėjant Put/NC. Pirmo modelio determinacijos koeficientas aukščiausias (R^2=0,364) – Put/NC paaiškina iki 36,4% SSP reikšmių sklaidos. To paties SSP testo rodikliui SSPMistatt determinacijos koeficientas mažesnis (R^2=0,171) – Put/NC įtaka šiam rodikliui nedidelė, tačiau reikšminga, kaip ir regimosios erdvinės atminties operacijų tempui SRMMecolat (R^2=0,161). Kitų modelių determinacijos koeficientai maži: OTS ir SWM rodikliams Put/NC įtaka silpna, nors ir įrodyta.

Apibendrinimas. Taigi, ištyrę ryšį tarp pažinimo funkcijų kompiuterizuoto tyrimo rezultatų ir RKT nustatyto 123-joflupano (*Datscan)* telkimosi galvos smegenų pamato branduoliuose, išreikšto Put/NC santykiu, nustatėme, kad mažėjantis dopaminerginis rezervas neigiamai veikia darbinės atminties kokybę, laiko planavimą, mąstymo tempą ir dėmesio selektyvumą. RKT nustatytas bendras dopamino transporterio deficitas dryžuotame kūne labiausiai susijęs su erdvinės dėmesio apimties ir darbinės atminties rodikliais SSPSpan, SSPMistatt, SRMMecolat, o silpniau - su elgesio strategijos kūrimo ir mąstymo tempu (OTSMelatco, OTSMelatch) bei epizodine atmintimi (SWMbeer). Ankstyviausios motorinės PL metu vidutinis Datscan telkimas vyraujantiems motoriniams simptomams priešingos pusės kiaute *Putamen* koreliuoja su dėmesio selektyvumo ir pastovumo rodikliais – pasirinkimo reakcijos į stimulą vidutiniu laiku CRTMecolat, regos stimulų apdorojimo vidutiniu latencijos laiku RVPMelat atpažintų sekų skaičiumi RVPtohit bei visų klaidų skaičiumi RVPtomis. Impulsyvumas koreliuoja su presinapsine dopaminergine disfunkcija, tačiau priežastinio ryšio

nustatyti nepavyko. Semantinė ir trumpalaikė atmintis su RKT nustatytu 123-joflupano (*Datscan)* telkimosi dryžuotame kūne laipsniu nesusijusi.

5.5.3. Ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijų drauginės priklausomybės nuo TKS ir RKT nustatytų biologinių PL žymenų tyrimo rezultatai

Kadangi koreliacinė analizė nenustatė jokio tiesioginio ryšio tarp TKS nustatyto JM ploto ir RKT įvertinto Put/NC santykio, tikėdamiesi surasti pažinimo funkcijas, kurios galėtų būti susiję ir su juodosios medžiagos ploto struktūriniais pakitimais, ir su presinapsinės dopaminerginės transmisijos sutrikimu, tyrėme ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų drauginę priklausomybę nuo abiejų PL biologinių žymenų. Tiesinės regresijos modelyje priklausomu kintamuoju laikėme pažinimo testo rezultatą, kuris selektyvios tiesinės regresijos metu buvo reikšmingai susijęs su bent vienu biologiniu žymeniu (SSPSpan, SSPMistatt, SRMMecolat, SWMbeer, OTSMelatco, OTSMecolatch, CGTriadj), o nepriklausomais – TKS JM plotą ir RKT nustatytą Put/NC santykį. Vertinome, kurie ryšiai reikšmingi ir kokiu laipsniu paaiškina priklausomojo kintamojo reikšmių sklaidą. Pavyko sudaryti tik vieną stabilų modelį, pagrindžiantį erdvinės regimosios atminties testo vidutinio laiko iki teisingo atsakymo SRMmecolat priklausomybę nuo JM ploto ir Put/NC santykio, o kiti kintamieji tiesioginiu ryšiu su abiem nepriklausomais rodikliais nebuvo reikšmingai susiję. Modelio turinį nusako lygtis (regresijos lygties koeficientai pateikti 5.5.3-1 lentelėje):

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

5.5.3-1 lentelė. Erdvinės regimosios atminties rodiklių ryšys su su biologiniais PL žymenimis

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomi kintamieji	Regresijos lygties koeficientai		Standartizuotieji koeficientai	Stebėta Stjudento statistikos reikšmė	P reikšmė	95% pasikliovimo intervalas koeficientui B		R^2
		B	Standartinė paklaida	Beta			Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis	
SRM mecolat	Laisvasis narys	4407,428	837,644		5,262	0,000	2726,572	6088,283	0,241
	Put/NC	-3907,321	1122,978	-0,413	-3,479	0,001	-6160,741	-1653,900	
	JM vid. plotas	3091,934	1202,785	0,305	2,571	0,013	678,369	5505,500	

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SRMMecolat – vidutinis erdvinės regimosios atminties testo laikas iki tesisingo atsakymo, Put/NC – RKT kiauto/uodeguotojo branduolio santykis, JM vid. Pl. – juodosios medžiagos vidutinis plotas

Sudaryto modelio kokybė gera, jis paaiškina apie 24,1% SRMMecolat reikšmių sklaidos. Modelyje didesnę įtaką turi Put/NC santykio įvertis (standartizuotas Beta koeficientas – 0,413), jo vektoriaus kryptis neigiama: mažėjant Put/NC (didėjant presinapsiniam

dopaminerginiam deficitui), ilgėja erdvinės regimosios atminties užduoties atlikimo laikas. JM vidutinio ploto įtaka mažesnė (standartizuotas Beta koeficientas –0,413), vektoriaus kryptis teigiama: SRMMecolat ilgėja, didėjant JM plotui. Taigi, pavyko surasti tik vieną su anatominiu ekstrapiramidinės sistemos degeneracijos žymeniu ir sutrikusia dopaminergine transmisija drauginiu ryšiu susijusį rodiklį, kuris atspindi darbinės atminties operatyvumą.

Remiantis mūsų atlikto ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų, įvertintų kompiuterizuotais testais, ryšio su biologiniais žymenimis tyrimo rezultatais, ne visos pažinimo funkcijos sergant ankstyva PL susijusios su dopamino stoka ekstrapiramidinėje sistemoje ir beveik visos tiesiogiai nesusijusios su juodosios medžiagos hiperechogeninio ploto padidėjimu. Pavyko surasti tik vienintelį šių skirtingus PL substratus atspindinčių veiksnių susikirtimo tašką – darbinės atminties operatyvumą, kuris, patomorfologinei ir patofiziologinei ligos naštai didėjant, mažėja.

5.6. Parkinsono ligai gydyti skirtų vaistų poveikis pažinimo funkcijoms

Mūsų tyrime dalyvavo tik tie pacientai, kurių vartojamų vaistų dozės nesikeitė pastarąsias 12 savaičių. Vertindami gydymo įtaką PL sergančiųjų pažinimo funkcijoms, lyginome dopaminerginių vaistų PL gydyti vartojančių ir jokių vaistų nevartojančių pacientų, taip pat nedopaminerginių vaistų vartojančių ir nevartojančių pacientų kompiuterizuotų testų intervalinių bei ranginių kintamųjų vidutinius rezultatus, skaičiavome testų rezultatų koreliacijos koeficientus su levodopos dozės ekvivalentu LDE, ropinirolio, pramipeksolio, amantadino, levodopos dozėmis, rasagilino vartojimu.

5.6.1. Vaistų Parkinsono ligai gydyti vartojusių tiriamųjų klinikinė charakteristika

Norėdami suvokti šio pogrupio tikslinius pažinimo funkcijų veiksnius ir išvengti testų rezultatų pseudokoreliacijos, iš pradžių įvertinome vaistus vartojančių tiriamųjų pogrupio PL sunkumą apibūdinančių motorinių bei nemotorinių simptomų spektrą, palygindami jų klinikines charakteristikas su vaistų nevartojančių pacientų rodikliais. Vaistų PL gydyti vartojo 48 (41,7%) pacientai: iš jų 29 (25,2% visų PL sergančiųjų) buvo diagnozuota vienpusė PL, o 19 (16,5% visų) – generalizuota. Kiti 67 (58,3%) nevartojo; iš jų vienpusė PL konstatuota 42 (36,5%), o generalizuota liga – 25 (21,7%) asmenims. Visi gydymo pogrupio pacientai vartojo dopaminerginių vaistų (ropinirolio, pramipeksolio, levodopos). Monoterapijos pogrupį sudarė 25 (52% visų gydymą vartojančių) tiriamieji: 13 (52% monoterapijos pogrupio) vartojo pramipeksolio, 9 (36 % monoterapijos pogrupio) ropinirolio, 3 (12% monoterapijos pogrupio) levodopos. Kiti 23 (48% visų vaistų vartojančių) pacientai vartojo du arba tris vaistus PL gydyti. 15 iš jų kartu vartojo ir amantadino (65,2%

politerapijos pogrupyje), o 12 (52% politerapijos pogrupyje) rasagilino. 17 pacientų (74% politerapijos pogrupyje) vartojo dviejų vaistų derinį: 7 (41,2% iš visų dviejų vaistų derinių) pramipeksolio ir amantadino, 2 (11,8%) ropinirolio ir amantadino, 6 (35,3%) ropinirolio ir rasagilino, 2 (11,8%) pramipeksolio ir rasagilino. 6 pacientai (26%) politerapijos pogrupyje) vartojo 3 preparatus PL gydyti: 4 (66,7% iš visų trijų vaistų derinių) ropinirolio, rasagilino ir amantadino, 2 (33,3%) pramipeksolio, amantadino ir levodopos. Kadangi vaistų vartojusių pacientų grupės buvo nedidelės ir heterogeninės, norėdami standartizuoti gydymo įtaką klinikiniam profiliui, skaičiavome vidutinį LDE (formulė pateikta tyrimo metodikos skyriuje) [268].

Vidutinis levodopos dozės ekvivalentas buvo 145,18±161,44 mg/p (svyravo nuo 17,69 iki 666,72 mg/p), vidutinė ropinirolio dozė – 6,47±0,98 mg/p (svyravo nuo 2 iki 16mg/p), vidutinė pramipeksolio dozė – 0,65±0,31 mg/p (svyravo nuo 0,26 iki 1,08 mg/p), vidutinė amantadino dozė – 160,00±16,32 mg/p (svyravo nuo 100 iki 300 mg/p), o visų levodopos vartojusių pacientų levodopos dozė buvo vienoda – 200 mg/p.

Vaistų PL gydyti vartojančių pacientų klinikinės charakteristikos išsamiai šiek tiek skyrėsi. Apibendrinant, vaistų vartojantys pacientai buvo truputį jaunesni nei vaistų nevartojantys (amžius, metais, atitinkamai, 51,35±11,08 ir 56,88±8,47, p=0,005), ilgiau sirgo nuo diagnozės nustatymo (atitinkamai, 5,90±4,56 ir 1,38±1,56 mėnesių, p=0,001), šiek tiek trumpiau miegojo naktį (6,58±1,21 ir 7,00±0,93 valandų, p=0,049), tačiau nei bendra miego kokybė, nei daugumos atskirų PDSS domenų įverčiai nesiskyrė, tik PDSS nikturijos domeno įvertis buvo mažesnis (atitinkamai 12,12±5,55 ir 14,15±4,88, p=0,041) – vaistus vartojantys pacientai labiau kentė dėl nikturijos. Vaistų PL gydyti vartojantys tiriamieji šiek tiek geriau vertino savo gyvenimo kokybę kasdienės veiklos požiūriu (PDQ39 kasdienės veiklos domeno įvertis buvo 6,06±6,06, o negydytų tiriamųjų 7,70±4,86, p=0,015), nors objektyvus savarankiškumo Švabo-Inglando skalės įvertis buvo truputį mažesnis (atitinkamai 98,02±3,68 ir 99,55±1,89, p=0,010) ir, remiantis įverčiu, visi pacientai buvo savarankiški. Vaistų vartojančių asmenų nuotaika buvo geresnė: HAD bendras ir HADD įverčiai buvo reikšmingai mažesni (HAD bendras atitinkamai 11,25±8,17 ir 14,27±7,30, p=0,040, o HADD atitinkamai 5,42±4,01 ir 7,10±3,93, p=0,026), o HADN nesiskyrė. Abiejų pogupių UPLVS įvertintas bendras ligos sunkumas nesiskyrė, tačiau vaistų vartojančių pacientų UPLVS II kasdienės veiklos įvertis buvo truputį geresnis (2,54±2,03 ir 3,45±2,08 balo, p=0,022), o su gydymo komplikacijomis susijęs UPLVS IV įvertis skyrėsi nuo nulio (0,09±0,28, p=0,044). Taigi, klinikiniai skirtumai tarp pogrupių buvo labai subtilūs, o labiausiai skyrėsi amžius. Taip atsitiko dėl imties ypatumų: vaistų vartojančių asmenų viršutinė amžiaus riba buvo 66 m., o

12 negydytų pacientų buvo 67-69 m. amžiaus. Tuo tarpu 9 asmenys, kurie vartojo vaistų PL gydyti, buvo jaunesni nei 40 m., o negydytų asmenų apatinė amžiaus riba ir buvo 40 m. Tokie skirtumai tarp pogrupių atsitiktiniai, jie nebuvo planuoti. Taigi, įvertinę šį atsitiktinį demografinį skirtumą, grupių rezultatus vertinome, atlikę imčių sulyginimą amžiui.

Kadangi visi vartojo dopaminerginių vaistų, politerapijos grupių palyginimas būtų netolygus, todėl nusprendėme palyginti tų pacientų pogrupius, kurie kartu su dopaminerginiais vaistais vartoja arba nevartoja amantadino. Palyginę vieną dopaminerginį vaistą vartojančių pacientų (N=25) klinikines charakteristikas su amantadino vartojančių pacientų (N=15) duomenimis, nustatėme, kad amantadino vartojančių pacientų bendras gyvenimo kokybės įvertis buvo geresnis (atitinkamai, 22,13±25,85, o nevartojančių amantadino 46,24±30,78 balai, p=0,001), mažesnis HAD bendras (7,20±8,28 ir 13,09±7,53 balo, p=0,019), ir HADN nerimo įvertis (3,40±3,91 ir 6,94±4,75 balo, p=0,015), taip pat šie pacientai nurodė mažesnį mieguistumą pagal ESS 4,67±1,76 ir 6,76±3,80 balo, p=0,012), ir mažesnį nuovargio įvertį pagal PFS (26,87±16,57 ir 45,67±18,92 balo, p=0,002).

Palyginę rasagilino vartojančių (N=12) ir rasagilino nevartojančių (N=25) dopaminerginės monoterapijos pogrupio pacientų klinikinius rodiklius, nustatėme, kad rasagilino grupėje UPLVS I poskalės įvertis buvo lygus 0 (o dopaminerginių vaistų grupėje – 0,48±0,65, p=0,001), t.y., kognityvinės poskalės įvertis buvo geriausias įmanomas; šio pogrupio pacientai buvo mažiau linkę į nerimastingumą (HADN 3,00±3,02 ir 8,20±4,53 balo, p=0,005) ir jų bendras HAD įvertis buvo reikšmingai mažesnis už palyginamosios grupės (atitinkamai, 7,37±6,56 ir 14,9±6,98 balo, p=0,011). Rasagilino vartojusių pacientų bendras nuovargio įvertis pagal PFS buvo reikšmingai mažesnis nei tik dopamino agonistais ir levodopa gydomų ligonių (atitinkamai, 29,63±14,67 ir 50,98±17,36 balo), tačiau nei bendra funkcinė būklė pagal UPLVS, nei motorinė būklė ženkliau nesiskyrė. Taigi, vertindami kognityvinių testų rezultatų skirtumus tarp negydytų ir vaistų vartojančių pacientų, turėjome atsižvelgti į amžiaus įtaką, o lygindami amantadino bei rasagilino vartojančių ir nevartojančių asmenų rezultatus, turėjome atsižvelgti į nuovargį PFS, mieguistumą ESS, depresijos ir nerimo įverčius HAD bei nerimo įvertį HADN.

Norėdami nustatyti galimą vaistų įtaką pažinimo funkcijoms, palyginome vaistų vartojančių ir jų nevartojančių asmenų pažinimo funkcijų testų rezultatus, atlikę imčių sulyginimą pagal amžių. Vartojančių dopaminerginių vaistų asmenų testų rezultatai pateikti ir palyginti su nevartojančių vaistų pacientų rodikliais 5.6-1 lentelėje. Pramipeksolio ir ropinirolio monoterapijai vartojusių pacientų rezultatų atskirose duomenų suvestinėse neteikiama dėl bendro didelio lentelių skaičiaus. Amantadino vartojančių pacientų pažinimo funkcijų testų

palyginimo su vienu dopaminerginiu preparatu gydomų pacientų duomenimis pateikti 5.6-2 lentelėje, atitinkamai rasagilino vartojančių pacientų pogrupio palyginimas – 5.6-3 lentelėje. Gautus rezultatus papildėme, apskaičiavę dalinės koreliacijos koeficientus tarp CANTAB baterijos testų rezultatų ir LDE, vartojamų vaistų dozių bei rasagilino vartojimo (nes dozė buvo stabili ir lygi 1 mg/p), kuriuos pateikėme 5.6-4 lentelėje (po šia lentele santrumpos ir jų aiškinimas skirtas visoms 5.6 skyriaus lentelėms). Nepriklausomais kriterijais, norint kontroliuoti šių potencialių veiksnių įtaką, tapo amžius, HAD bendras įvertis, HADN nerimo įvertis ir motorinės UPLVS poskalės įvertis UPLVS III.

5.6.2. Vaistų Parkinsono ligai gydyti vartojančių pacientų CANTAB baterijos testų rezultatų palyginimas

Dėmesio tyrimo rezultatų ryšys su PL gydyti vartojamais vaistais.

1) Dėmesio selektyvumas. Dopaminerginių vaistų vartojantys pacientai į pasirinkimo reakcijos laiko testo CRT stimulą reagavo reikšmingai greičiau nei nevartojantys dopaminerginių vaistų (atitinkamai 359,19±87,76 ms ir 445,33±150,61 ms, p=0,000) ir dažniau teisingai pasirinko rodyklės kryptį (99,46±0,68 ir 99,18±0,72, p=0,038). Ropinirolio vartojusių pasirinkimo reakcijos laikas buvo trumpesnis nei nevartojusių (328,03±15,62 ms, p=0,016), tačiau teisingų atsakymų mažiau (atitinkamai, 99,09±0,76 ir 99,74±0,72, p=0,002). Amantadino vartojusių pasirinkimo reakcijos laikas buvo dar trumpesnis (307,15±38,44 ms, p=0,000, gauta lyginant su dopaminerginės monoterapijos pogrupio rezultatu), o teisingų atsakymų skaičius optimalus – (100,00±0,00 ir 99,21±0,70, p=0,000). Levodopos bei rasagilino vartojančių ir nevartojančių pacientų jokie CRT testo rodikliai nesiskyrė.

Vidutinė atsako į stimulą trukmė, nepriklausomai nuo įtakos motorinei būklei, nerimastingumui bei depresiškumui, nuovargiui ir mieguistumui, vidutiniškai stipriai koreliavo su pramipeksolio paros doze (r=0,492, p=0,000), o teisingų atsakymų skaičius - su pramipeksolio doze (r=0,481, p=0,001) ir amantadino doze (r=0,481, p=0,001). Tik dalinės koreliacijos koeficientas rodė, kad didesnė pramipeksolio dozė susijusi su reakcijos sulėtėjimu, todėl palyginę rezultatus tarp grupių, nustatėme, kad pramipeksolio vartojančiųjų vidutinis reakcijos į stimulą laikas buvo reikšmingai ilgesnis nei šio vaisto nevartojančiųjų tiriamųjų (atitinkamai, 391,61±115,43 ir 326,78±14,96 ms, p=0,012), nors bendras teisingų atsakymų skaičius pramipeksolio grupėje buvo reikšmingai, tik klinikiniu požiūriu labai nedaug didesnis nei jo nevartojančiųjų (atitinkamai, 99,83±0,38 ir 99,08±0,71, p=0,000). Reikšmingos CRT vidutinės atsako į stimulą trukmės, teisingų atsakymų ar bendro visų klaidų skaičiaus ryšio su LDE, levodopos ar rasagilino vartojimu nenustatėme.

Padarėme išvadą, kad amantadinas ankstyvos PL metu didina dėmesio selektyvumą ir pasirinkimo reakcijos greitį, tačiau bendra dopaminerginio gydymo įtaka yra diferencijuota: ekskliudavus galimą kovariacinį preparatų poveikį motorinei funkcijai reikšmingo teigiamą poveikį dėmesio selektyvumui nusakančio ryšio nebelieka. Pramipeksolis (mūsų tyrimo imties ribose) vidutiniškai didina latencijos laiką, nors ir gerina reakcijos į stimulą kokybinius rodiklius, o ropinirolio poveikis atvirkštinis. Norint patikslinti šiuos rezultatus, būtų reikalingas didesnės apimties gydymo grupės palyginamasis arba stebėjimo tyrimas.

2) Dėmesio pastovumas. Greito regos stimulų apdorojimo, vertinamo RVP testu, rodikliai skyrėsi tarp skirtingų gydymo grupių. Dopaminerginio gydymo vartojančiųjų bendros grupės palyginimas su vaistų nevartojančių pacientų rodikliais atskleidė, kad gydomų asmenų dėmesio sutelktumas buvo šiek tiek geresnis: jie daugiau sekų atmetė teisingai (p=0,021), bet kiti rodikliai reikšmingai nesiskyrė (5.6-1 lentelė). Amantadino vartojusių kiekybiniai (RVPMelat) ir kokybiniai (RVPtohit, RVPtocor, RVPtomis) greito regimosios informacijos apdorojimo ir dėmesio sutelktumo rodikliai buvo geresni: greitesnė reakcija į regos stimulą (RVPMelat p=0,001), daugiau teisingai atpažintų (RVPtohit p=0,001) bei teisingai atmestų (RVPtocor p=0,003) sekų, mažiau praleistų sekų (RVPtomis p=0,001) (5.6-2 lentelė). Rasagilino vartoję pacientai taip pat teisingai atpažino daugiau sekų, nei jo nevartoję (RVPtohit p=0,020), nors tikslinio gydymo grupėje buvo didesnis klaidingų avarinių signalų skaičius (RVPtofal p=0,001), rodantis blogesnę nereikšmingų stimulų kontrolę (5.6-3 lentelė). Trumpesnis vidutinis reakcijos į stimulą laikas buvo susijęs su didesniu LDE, reakciją greitino levodopos, ropinirolio, amantadino vartojimas, tačiau stebėta atvirkščia koreliacija su pramipeksolio doze: pramipeksolio vartojančių reakcijos laikas buvo ilgesnis nei ropinirolio ir levodopos monoterapijos pogrupiuose (atitinkamai, 555,37±184,51 ir 420,75±53,28 p=0,024). Tačiau pramipeksolio vartoję daugiau sekų atpažino teisingai ir darė mažiau klaidų (p=0,017), tik kartu pasitaikė šiek tiek daugiau klaidingų avarinių signalų (p=0,047). Su didesniu klaidingų avarinių signalų skaičiumi tiesiogiai koreliavo ir didesnis LDE bei didesnė ropinirolio dozė: su LDE ryšys buvo vidutinio stiprumo (r=0,512, p=0,000), o su ropinirolio doze ryšys stiprus (r=0,756, p=0,000). Tokios tendencijos nebuvo amantadino grupėje.

Taigi, bendras dopaminerginių vaistų poveikis regos stimulų apdorojimo kokybei yra teigiamas, tik psichomotorinės reakcijos greitis, net ir kontroliuojant pagal UPLVS III (atmetus įtaką motorinei būklei), kinta diferencijuotai, o nereikšmingų stimulų blokavimui dopaminerginiai preparatai teigiamos įtakos neturi. Amantadinas gerina dėmesio pastovumą ir greitina psichomotorines reakcijas.

3) Dėmesio apimtis. Bendros vartojančių dopaminerginių vaistų grupės tiriamųjų SSPSpan ilgis buvo didesnis (atitinkamai, 4,92±1,58 ir 4,04±1,08, p=0,001), o klaidų skaičius nesiskyrė (5.6-1 lentelė). Vartojančių amantadino ir rasagilino SSPSpan seka nesiskyrė nuo dopaminerginių vaistų monoterapijos grupės (5.6-2 ir 5.6-3 lentelės). SSPSpan ilgis atvirkščiai koreliavo su LDE (r=-0,328, p=0,025), didesnis klaidų skaičius SSPtoer buvo susijęs su didėjančia pramipeksolio dozei (r=0,289, p=0,049), o bendras didesnis klaidų skaičius vienam bandymui SSPMistatt tiesiogiai koreliavo su LDE, ropinirolio ir amantadino dozėmis ir buvo atvirkščiai proporcingas rasagilino vartojimui.

Apibendrinant, sudėtinis nedidelių dopaminerginių vaistų dozių poveikis dėmesio apimčiai ankstyvos PL metu yra teigiamas, tačiau dėmesio apimtis didėjant LDE linkusi blogėti. Amantadinas bei rasagilinas žymesnio teigiamo poveikio SSP testo dėmesio apimties rodikliams neturi.

Vykdomųjų funkcijų (planavimo ir sprendimų priėmimo) tyrimo rezultatų ryšys su vartojamais vaistais PL gydyti. Visi OTS rodikliai buvo reikšmingai geresni vartojančių dopaminerginį gydymą asmenų (5.6-1 lentelė). Amantadino vartojančiųjų buvo reikšmingai trumpesnis OTS vidutinis laikas iki teisingo atsakymo ir vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo (5.6-2 lentelė) ir vidutiniškai stipriai koreliavo su amantadino doze (OTSMelatco r=-0,498, p=0,000; OTSMelatch r=-0,425, p=0,003). Vartojančių rasagilino visi OTS rezultatai buvo geresni nei dopaminerginės monoterapijos grupėje. Visi OTS testo rezultatai palankiai koreliavo su LDE, nors ropinirolio dozės didėjimas buvo susijęs su mažesniu OTSprofir.

Aprašydami CGT testo rezultatus 5.3.9. skyriuje, nurodėme, kad vienpuse PL sergančių nevartojančių vaistų asmenų svarstymo laikas prieš priimant sprendimą yra ilgesnis nei bendros vienpusės ligos grupės tiriamųjų, todėl pateikėme prielaidą, kad skiriami ankstyvai PL gydyti vaistai galėtų būti susiję su greitesniu sprendimo priėmimu rizikingo elgesio metu (CGTdelti). Tikrindami šią prielaidą nustatėme, kad bendros gydymo grupės ir negydytų pacientų CGT delsimo laikas patikimai nesiskyrė, tačiau amantadino vartojusieji reikšmingai trumpiau svarstė, nors, apskritai, impulsyvumu nepasižymėjo (CGTdelav 0,44±0,14). Bendros dopaminerginių vaistų grupės asmenų rizikos vertinimo strategija buvo optimalesnė nei negydytų pacientų: jų CGT rizikos įvertinimo koeficientas buvo reikšmingai geresnis, o amantadino grupėje optimalus – 1,00±0,78 (nuo dopaminerginės monoterapijos pogrupio reikšmingai nesiskyrė). Amantadino vartojantieji buvo gana kantrūs, monoterapijos pogrupio pacientai elgėsi kiek impulsyviau statydami didesnes sumas (atitinkamai, CGTovpr 0,46±0,10 ir 0,57±0,53, p=0,006). Rasagilino vartojantys pacientai buvo linkę rizikuoti

didesne suma, tačiau rizikos vertinimo koeficientas buvo reikšmingai geresnis nei dopaminerginio gydymo grupėje (CGTriadj 0,94±0,46 ir 0,46±0,50, p=0,023). Nei vieno gydymo pogrupio nekantrumą, impulsų dizinhibiciją rodantis CGTdelav nebuvo padidėjęs (neviršijo 0,5). Svarstymo laikas CGTdelti atvirkščiai koreliavo su LDE (r=-0,338, p=0,020) ir amantadino doze (r=-0,448, p=0,002), rizikos koeficientas – su rasagilino vartojimu (r=-0,311, p=0,033). Sprendimų kokybės koeficientas neigiamai koreliavo su LDE(r=-0,347, p=0,017), amantadino (r=-0,440, p=0,002) ir levodopos (r=-0,670, p=0,000) doze, o su dopamino agonistų dozėmis nebuvo susijęs.

Apibendrindami, galime teigti, kad dopaminerginiai vaistai ankstyvos PL metu gerina vykdomąsias funkcijas: planavimą, sprendimų priėmimą, rizikos vertinimą. Impulsų kontrolės sutrikimui būdingų CGT testo pakitimų tyrime dalyvavusiems pacientams nenustatėme. Mūsų tyrimo pacientų LDE nedidelis, todėl, norint išsamiau apibūdinti su rizika susijusio elgesio ir vaistų PL gydyti sąsajas, reikalingas didesnės apimties tyrimas, kur vartojamų vaistų spektras būtų platesnis, nes nustatėme, kad sprendimų priėmimo kokybės koeficientas su rizika susijusio elgesio metu blogėja, didėjant LDE.

Darbinės ir trumpalaikės atminties tyrimo rezultatų ryšys su vartojamais vaistais PL gydyti. Vaistų vartojusieji darbinės atminties 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.

Svarbiausi trumpalaikės atminties PAL testo rodikliai buvo truputį, tačiau reikšmingai geresni vartojančių vaistų PL gydyti: didesnė pasiekta stadija (PALstage 7,87±0,68 ir 7,42±0,86, p=0,020), mažiau bandymų iki teisingo pasirinkimo (PALMetr 2,00±0,49 ir 2,28±0,90, p=0,034), bendras klaidų skaičius mažesnis (23,17±13,40 ir 42,06±40,79, p=0,001). Amantadino vartojusių ir dopaminerginių vaistų monoterapijos grupės rodikliai nesiskyrė. Rasagilino vartojimas buvo susijęs su didesniu bandymų skaičiumi iki teisingo pasirinkimo (2,41±0,29 ir 1,96±0,53, p=0,006). PAL rodikliai su bendru LDE nekoreliavo, tačiau pastebėjome teigiamą PAL pirmu bandymu atliktų užduočių koreliaciją su levodopos doze (PALstfir r=0,717, p=0,000).

Taigi, dopaminerginių vaistų įtaka darbinei atminčiai nevienalytė: tarpinių ir visų klaidų mažesnis skaičius, tikėtina, gali būti susijęs darbinės atminties pagerėjimu vartojant vaistų, tačiau, didėjant LDE, klaidų daugėjo.

Epizodinė atmintis buvo nežymiai geresnė gydomų pacientų, tačiau aiškių ryšių su LDE nenustatėme. Tikėtina, kad tokie PAL testo rodikliai buvo susiję su dėmesio pagerėjimu vartojant vaistų.

Erdvinės regimosios orientacijos tyrimo rezultatų ryšys su vartojamais vaistais PL gydyti. SRM teisingų atsakymų skaičius dopaminerginių vaistų vartojusių didesnis nei negydomų ligonių (atitinkamai, 16,10±1,52 ir 15,34±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, ropinirolio, amantadino doze. Trumpesnis latencijos laikas koreliuoja su didesne pramipeksolio doze, bet levodopos didesnė dozė susijusi su ilgesniu laiku iki teisingo atsakymo. Taigi, vartojusių dopaminerginių vaistų, amantadino, rasagilino regimosios erdvinės orientacijos rodikliai yra geresni.

Semantinės atminties ir įvardinimo tyrimo rezultatų ryšys su vartojamais vaistais PL gydyti. GNT rodikliai gydymo grupėse nesiskyrė. GNT teisingų atsakymų skaičius atvirkščiai koreliuoja su pramipeksolio doze ir tiesiogiai – su levodopos, bet su LDE reikšmingo ryšio nenustatėme. Remdamiesi mūsų tyrimo duomenimis, vartojamų vaistų ryšio su semantinės atminties rodikliais nenustatėme.

Apibendrindami šį skyrių, turime konstatuoti, kad bendras vaistų ankstyvai PL gydyti poveikis kompiuterizuotais testais ištirtų pažinimo funkcijų rezultatams yra heterogeniškas. Vartojant dopaminerginių vaistų, pagerėja planavimo bei sprendimų priėmimo kokybės ir erdvinės regimosios orientacijos rodikliai, poveikis darbinės atminties rodikliams prieštaringas, o epizodinei atminčiai – neaiškus. Amantadinas gerina dėmesio selektyvumą ir pastovumą bei psichomotorinių reakcijų greitį. Ryšio tarp vaistų PL gydyti vartojimo ir semantinės atminties rodiklių nenustatėme. Tikėtina, kad ryšį tarp ankstyvos PL metu vartojamų vaistų ir pažinimo funkcijų padėtų atskleisti išsamus didesnės apimties tyrimas.

5.6-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir vartojančių dopaminerginių vaistų asmenų Cantab baterijos testų rezultatų palyginimas su vaistų nevartojančių pacientų pogrupio duomenimis, sulyginus imtį pagal amžių, kontroliuojamais faktoriais pasirinkus PFS, ESS, HAD, HADN, UPLVS III.

Vartoja dop. vaistų	N	Testas	V	SN	P reikšmė	Testas	V	SN	P reikšmė
taip	33	**PAL**	16,25	4,11	0,310	**CRT**	359,20	87,77	**0,000**
ne	67	**firme**	15,49	3,65		**Mecolat**	445,33	150,61	
taip	33	**PAL**	2,90	1,67	0,104	**CRT**	99,46	0,68	**0,038**
ne	67	**Meer**	3,52	2,43		**tocotr**	99,18	0,72	
taip	33	**PAL**	2,00	0,49	**0,034**	**RVP**	465,70	131,84	0,154

ne	67	**Metr**	2,28	0,90		**Melat**	513,53	223,80	
taip	33	**PAL**	7,87	0,63	**0,020**	**RVP**	0,01	0,01	0,470
ne	67	**stage**	7,42	0,86		**prfal**	0,01	0,03	
taip	33	**PAL**	4,92	1,03	0,510	**RVP**	0,57	0,25	0,119
ne	67	**stfir**	5,04	1,02		**prhit**	0,49	0,27	
taip	33	**PAL**	23,17	13,40	**0,001**	**RVP**	246,02	14,78	**0,021**
ne	67	**toerad**	42,06	40,74		**tocor**	239,42	15,06	
taip	33	**PAL**	15,96	3,89	**0,015**	**RVP**	2,31	2,89	0,452
ne	67	**totrad**	18,75	8,00		**tofal**	3,19	8,92	
taip	33	**GNT**	21,10	5,46	0,248	**RVP**	15,35	6,73	0,122
ne	67	**tocor**	22,34	5,77		**tohit**	13,25	7,41	
taip	33	**SSP**	4,92	1,58	**0,001**	**RVP**	11,65	6,73	0,126
ne	67	**Span**	4,04	1,08		**tomis**	13,72	7,36	
taip	33	**SSP**	10,54	3,54	0,595	**OTS**	1,20	0,13	**0,000**
ne	67	**toer**	10,16	3,88		**Mech**	1,35	0,22	
taip	33	**SRM**	2569,27	1003,89	0,301	**OTS**	18378,75	10019,70	**0,005**
ne	67	**mecola t**	2378,61	944,50		**Melatch**	27287,23	22461,66	
taip	33	**SRM**	16,10	1,52	**0,009**	**OTS**	13772,65	9109,03	**0,030**
ne	67	**Numco**	15,37	1,40		**Mecolat**	18688,33	14748,52	
taip	33	**SWM**	29,46	18,94	**0,000**	**OTS**	16,85	1,82	**0,000**
ne	67	**beer**	45,46	20,98		**profir**	15,15	2,38	
taip	33	**SWM**	2,40	4,61	0,530	**CGT**	0,33	0,26	0,293
ne	67	**doer**	1,93	2,76		**delav**	0,28	0,27	
taip	33	**SWM**	3621,20	970,95	0,087	**CGT**	3086,85	1045,87	0,196
ne	67	**mtfi8**	4681,16	4860,57		**delti**	3378,47	1275,83	
taip	33	**SWM**	27271,19	6093,16	**0,000**	**CGT**	0,93	0,09	0,239
ne	67	**mlar6**	36248,88	17667,69		**qdema**	0,90	0,14	
taip	33	**SWM**	31,79	20,54	**0,000**	**CGT**	0,53	0,13	0,975
ne	67	**toer**	46,40	21,22		**ovpr**	0,53	0,15	
taip	33	**SWM**	34,29	3,83	0,448	**CGT**	0,71	0,64	**0,019**
ne	67	**strat**	35,27	9,46		**riadj**	0,43	0,56	
taip	33	**SWM**	4,73	7,63	0,124	**CGT**	0,57	0,14	0,756
ne	67	**weer**	2,87	3,77		**ritak**	0,56	0,16	

5.6-2 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir vartojančių amantadino asmenų Cantab baterijos testų rezultatų palyginimas su dopaminerginių vaistų vartojančių pacientų pogrupio duomenimis, kontroliuojamais faktoriais pasirinkus PFS, ESS, HAD, HADN, UPLVS III.

Vartoja amantadino	**N**	**Testas**	**V**	**SN**	**P reikšmė**	**Testas**	**V**	**SN**	**P reikšmė**
taip	15	**CRT**	307,15	38,44	**0,000**	**PAL**	17,67	3,66	0,108
ne	25	**Mecolat**	382,85	93,92		**firtrme**	15,61	4,20	
taip	15	**CRT**	100,00	0,00	**0,000**	**PAL**	2,38	1,58	0,149
ne	25	**tocotr**	99,21	0,70		**Meer**	3,13	1,69	
taip	15	**RVP**	396,79	22,33	**0,001**	**PAL**	1,84	0,39	0,098
ne	25	**Melat**	497,02	148,57		**Metr**	2,07	0,51	
taip	15	**RVP**	0,01	0,02	0,905	**PAL**	7,75	0,20	0,201
ne	25	**prfal**	0,01	0,01		**stage**	7,52	0,33	
taip	15	**RVP**	0,74	0,24	**0,001**	**PAL**	5,20	1,15	0,143
ne	25	**prhit**	0,49	0,22		**stfir**	4,79	0,96	
taip	15	**RVP**	255,00	16,24	**0,003**	**PAL**	19,00	12,62	0,108
ne	25	**tocor**	241,94	12,27		**toerad**	25,06	13,51	
taip	15	**RVP**	2,60	3,52	0,647	**PAL**	14,73	3,13	0,108
ne	25	**tofal**	2,18	2,60		**totrad**	16,52	4,12	
taip	15	**RVP**	19,93	6,39	**0,001**	**SWM**	35,60	15,76	0,131

ne	25	**tohit**	13,27	5,86		**beer**	26,67	19,80	
taip	15	**RVP**	7,07	6,39	**0,001**	**SWM**	3076,83	784,90	**0,007**
ne	25	**tomis**	13,73	5,86		**mtfi8**	3868,64	955,55	
taip	15	**OTS**	1,24	0,16	0,189	**SWM**	37,07	17,99	0,234
ne	25	**Mech**	1,18	0,11		**toer**	29,39	21,42	
taip	15	**OTS**	12249,38	3988,95	**0,000**	**SWM**	33,00	2,10	0,048
ne	25	**Melatch**	21164,83	10718,10		**strat**	34,88	4,30	
taip	15	**OTS**	8837,13	3167,47	**0,001**	**SWM**	5,13	9,39	0,808
ne	25	**ecolat**	16016,07	10043,43		**wer**	4,55	6,85	
taip	15	**OTS**	16,67	1,80	0,636	**CGT**	0,44	0,14	**0,009**
ne	25	**profir**	16,94	1,85		**delti**	0,27	0,29	
taip	15	**GNT**	21,53	4,34	0,685	**CGT**	2365,36	423,80	**0,000**
ne	25	**tocor**	20,91	5,95		**delti**	3414,80	1083,09	
taip	15	**SSP**	5,13	2,00	0,585	**CGT**	0,88	0,13	0,062
ne	25	**Span**	4,82	1,38		**qdema**	0,95	0,05	
taip	15	**SSP**	13,07	4,99	**0,014**	**CGT**	0,46	0,10	**0,006**
ne	25	**toer**	9,39	1,78		**ovpr**	0,57	0,13	
taip	15	**SRM**	2287,77	1028,63	0,193	**CGT**	1,00	0,78	0,067
ne	25	**Mecolat**	2697,22	981,45		**riadj**	0,57	0,53	
taip	15	**SRM**	16,80	1,01	0,031	**CGT**	0,51	0,14	0,067
ne	25	**Numco**	15,79	1,62		**ritak**	0,59	0,13	

5.6.-3 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų ir vartojančių rasagilino asmenų Cantab baterijos testų rezultatų palyginimas su dopaminerginių vaistų vartojančių pacientų pogrupio duomenimis, kontroliuojamais faktoriais pasirinkus PFS, ESS, HAD, HADN, UPLVS III.

Vartoja rasagilino	**N**	**Testas**	**V**	**SN**	**P** reikšmė	**Testas**	**V**	**SN**	**P** reikšmė
taip	8	**RVP**	516,63	146,12	0,675	**CRT**	412,91	126,85	0,306
ne	25	**Melat**	490,75	151,77		**Mecolat**	373,23	81,68	
taip	8	**RVP**	0,02	0,01	**0,001**	**CRT**	98,75	1,04	0,146
ne	25	**prfal**	0,00	0,01		**tocotr**	99,36	0,49	
taip	8	**RVP**	0,64	0,15	**0,020**	**GNT**	22,38	6,39	0,432
ne	25	**prhit**	0,44	0,21		**tocor**	20,44	5,87	
taip	8	**RVP**	246,88	12,02	0,196	**SSP**	4,63	0,52	0,487
ne	25	**tocor**	240,36	12,16		**Span**	4,88	1,56	
taip	8	**RVP**	4,63	2,62	**0,001**	**SRM**	2544,64	849,67	0,621
ne	25	**tofal**	1,40	2,10		**Mecolat**	2746,05	1031,28	
taip	8	**RVP**	17,38	4,07	**0,020**	**SRM**	14,63	1,92	**0,017**
ne	25	**tohit**	11,96	5,80		**Numco**	16,16	1,34	
taip	8	**RVP**	9,63	4,07	**0,020**	**SWM**	28,50	13,13	0,707
ne	25	**tomis**	15,04	5,80		**beer**	26,08	21,71	
taip	8	**OTS**	1,28	0,05	**0,000**	**SWM**	1,13	1,25	0,326
ne	25	**Mech**	1,15	0,11		**doer**	2,04	4,02	
taip	8	**OTS**	14873,78	4099,18	**0,005**	**SWM**	3262,91	737,49	**0,000**
ne	25	**Melatch**	23177,96	11439,19		**mtfi8**	2992,72	453,85	
taip	8	**OTS**	11555,49	3089,13	**0,024**	**SWM**	65537,22	15438,59	0,220
ne	25	**Mecolat**	17443,45	11088,56		**mlar8**	43668,51	7930,63	
taip	8	**OTS**	15,25	0,71	**0,000**	**SWM**	2160,98	438,94	0,326
ne	25	**profir**	17,48	1,78		**mtok6**	1298,17	94,14	
taip	8	**PAL**	16,75	3,62	0,384	**SWM**	1,88	1,55	**0,039**
ne	25	**firtrme**	15,24	4,37		**weer**	5,40	7,66	

taip	8	**PAL Meer**	3,79	1,37	0,208	**CGT delav**	0,23	0,42	0,736
ne	25		2,92	1,75			0,29	0,24	
taip	8	**PAL Metr**	2,41	0,29	**0,006**	**CGT delti**	2995,11	991,09	0,213
ne	25		1,96	0,53			3549,10	1095,50	
taip	8	**PAL stage**	7,75	0,25	0,201	**CGT ovpr**	0,63	0,08	**0,047**
ne	25		7,52	0,33			0,55	0,14	
taip	8	**PALstfir**	4,38	0,92	0,166	**CGT qdema**	0,97	0,04	0,093
ne	25		4,92	0,95			0,94	0,06	
taip	8	**PAL toerad**	30,38	10,93	0,162	**CGT riadj**	0,94	0,46	**0,023**
ne	25		23,36	14,00			0,46	0,50	
taip	8	**PAL totrad**	19,25	2,31	0,432	**CGT ritak**	0,66	0,07	0,107
ne	25		15,64	4,21			0,57	0,14	

5.6-4 lentelė. Kompiuterizuotų testų rezultatų ryšio su PL gydyti skirtų vaistų rodikliais tyrimo rezultatai, atsižvelgiant į motorinę pacientų būklę pagal UPLVS III, amžių, HAD, HADD

		LDE, mg	Pramipeksolio paros dozė mg	Ropinirolio paros dozė mg	Rasagilino vartojimas	Amantadino dozė, mg	Levodopos dozė mg/p
CRT Mecolat	r	-0,034	**0,492**	-0,189	-0,178	-0,285	-0,075
	p	0,820	**0,000**	0,197	0,227	0,050	0,611
CRT tocortr	r	0,088	**0,484**	-0,096	0,274	**0,481**	-0,133
	p	0,557	**0,001**	0,520	0,062	**0,001**	0,371
RVP Melat	r	**-0,437**	**0,557**	**-0,341**	0,024	**-0,461**	**-0,466**
	p	**0,002**	**0,000**	**0,019**	0,871	**0,001**	**0,001**
RVP prfal	r	**0,512**	-0,167	**0,756**	**-0,626**	0,172	**-0,539**
	p	**0,000**	0,261	**0,000**	**0,000**	0,247	**0,000**
RVP prhit	r	0,079	**0,547**	-0,174	-0,134	**0,341**	-0,100
	p	0,598	**0,000**	0,243	0,370	**0,019**	0,505
OTS Mech	r	**0,386**	-0,116	0,238	**-0,504**	0,254	-0,041
	p	**0,007**	0,437	0,108	**0,000**	0,085	0,783
OTS Melatch	r	**-0,480**	-0,026	-0,335	**0,386**	**-0,498**	0,059
	p	**0,001**	0,865	0,022	**0,007**	**0,000**	0,694
OTS Mecolat	r	**-0,396**	-0,130	**-0,385**	**0,317**	**-0,425**	**0,336**
	p	**0,006**	0,384	**0,007**	**0,030**	**0,003**	**0,021**
OTS profir	r	**-0,366**	0,179	**-0,290**	**0,573**	-0,152	0,102
	p	**0,011**	0,229	**0,048**	**0,000**	0,308	0,497
PAL firtrme	r	0,094	0,058	0,047	-0,043	0,170	0,169
	p	0,528	0,700	0,751	0,776	0,254	0,256
PAL Meer	r	-0,071	**-0,294**	0,100	-0,145	-0,181	-0,278
	p	0,635	**0,045**	0,504	0,330	0,224	0,059
PAL Metr	r	-0,020	-0,261	0,213	**-0,327**	-0,208	**-0,394**
	p	0,894	0,077	0,150	**0,025**	0,160	**0,006**
PAL stage	r	-0,057	0,046	-0,202	0,234	0,197	**0,425**
	p	0,683	0,793	0,187	0,102	0,210	**0,000.**
PAL stfir	r	-0,045	0,037	-0,286	0,274	0,097	**0,717**
	p	0,762	0,806	0,052	0,062	0,517	**0,000**
PAL toerad	r	-0,070	**-0,295**	0,100	-0,147	-0,180	-0,277
	p	0,641	**0,044**	0,502	0,326	0,225	0,059
PAL totrad	r	-0,018	-0,259	0,215	**-0,328**	-0,203	**-0,396**
	p	0,907	0,079	0,146	**0,024**	0,172	**0,006**

GNT tocor	r	-0,046	**-0,290**	-0,125	-0,042	-0,064	**0,499**
	p	0,760	**0,048**	0,404	0,779	0,671	**0,000**
SSP Span	r	**-0,328**	-0,119	-0,124	0,287	-0,111	0,041
	p	**0,025**	0,425	0,407	0,050	0,457	0,782
SSP toer	r	-0,143	**0,289**	-0,117	0,113	0,200	-0,028
	p	0,338	**0,049**	0,432	0,450	0,179	0,852
SSP mistatt	r	**0,475**	0,171	**0,408**	**-0,355**	**0,539**	-0,081
	p	**0,001**	0,250	**0,004**	**0,014**	**0,000**	0,589
SRM Mecolat	r	0,211	**-0,371**	0,197	-0,048	-0,023	**0,323**
	p	0,154	**0,010**	0,184	0,746	0,879	**0,027**
SRM Numco	r	**0,484**	-0,134	**0,384**	0,098	**0,495**	0,119
	p	**0,001**	0,370	**0,008**	0,512	**0,000**	0,424
SWM beer	r	**0,462**	-0,076	**0,352**	-0,092	**0,388**	0,277
	p	**0,001**	0,610	**0,015**	0,538	**0,007**	0,059
SWM doer	r	0,150	**0,537**	-0,122	0,190	0,254	0,173
	p	0,316	**0,000**	0,415	0,200	0,086	0,244
SWM mlar6	r	**-0,369**	0,047	**-0,354**	-0,112	**-0,611**	0,109
	p	**0,011**	0,755	**0,015**	0,456	**0,000**	0,464
SWM toer	r	**0,388**	0,030	0,261	-0,008	**0,336**	0,268
	p	**0,007**	0,841	0,076	0,958	**0,021**	0,068
SWM mtfi8	r	**0,391**	-0,092	**0,306**	**-0,837**	-0,067	-0,160
	p	**0,007**	0,538	**0,037**	**0,000**	0,657	0,284
SWM weer	r	-0,024	**0,553**	-0,238	**0,293**	0,081	0,115
	p	0,873	**0,000**	0,107	**0,046**	0,589	0,442
SWM strat	r	-0,013	-0,156	-0,039	-0,096	-0,221	0,272
	p	0,932	0,294	0,793	0,519	0,135	0,064
CGT delav	r	0,277	0,229	0,114	-0,081	**0,342**	0,031
	p	0,059	0,121	0,445	0,590	**0,019**	0,834
CGT delti	r	**-0,338**	-0,055	**-0,310**	0,179	**-0,448**	0,160
	p	**0,020**	0,713	**0,034**	0,227	**0,002**	0,283
CGT ovpr	r	0,046	-0,006	-0,010	**-0,343**	-0,281	0,016
	p	0,758	0,966	0,948	**0,018**	0,056	0,915
CGT qdema	r	**-0,347**	-0,103	0,129	-0,108	**-0,440**	**-0,670**
	p	**0,017**	0,492	0,387	0,471	**0,002**	**0,000**
CGT riadj	r	-0,185	0,115	-0,213	0,100	0,117	-0,047
	p	0,213	0,441	0,151	0,503	0,435	0,754
CGT ritak	r	0,135	0,057	-0,044	**-0,311**	-0,151	0,161
	p	0,364	0,701	0,767	**0,033**	0,310	0,280

Paaiškinimai: UPLVS III – unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės motorinės poskalė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė, HADD – HAD depresijos poskalė, HADN – HAD nerimo poskalė, ESS – Epvorto mieguistumo skalė, PFS – Parkinsono ligos nuovargio skalė, LDE – levodopos dozės ekvivalentas, CRTmecolat – pasirinkimo reakcijos laikas, CRTtocotr- bendras teisingų atsakymų skaičius, CRTtointr – bendras klaidų skaičius, RVP Melat – greito regos stimulų apdorojimo laikas, RVP profal – klaidingo avarinio signalo tikimybė, RVPprhit – teisingo atsakymo tikimybė, RVPtocor – teisingai atmestos sekos, RVPtofal –klaidingi avariniai signalai, RVPtohit – visos teisingai atpažintos sekos, OTSprofir – vieno pril ietimo Kembridžo testo pirmu bandymu išspręstos užduotys, OTSMech -vidutinis bandymų skaičius, OTSMecolat – vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatch – vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, PALMeer – vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALMetr – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo, PAL stage – pasiekta stadija, PALstfir – stadijos pasiektos pirmu bandymu,PAL toerad – visos klaidos, PALtotrad – visi bandymai, GNT toco – teisingai įvardinti objektai, SSPSpan – erdvinio dėmesio testo sekos ilgis, SSPtoer – visos klaidos, SSPMistatt- klaidų skaičius/1 bandymui, SRMMecolat - Erdvinės regimosios atminties testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, ms , SRMNumco - teisingi atsakymai), SWMbeer - Erdvinės darbinės atminties testo tarpinių klaidų bendras skaičius, SWMdoer - Erdvinės darbinės atminties testo dvigubų klaidų bendras skaičius, SWMstrat - Erdvinės darbinės atminties testo strategija, SWMmtok6 - Erdvinės darbinės atminties testo vidutinis dėžučių paieškos laikas, ms, - 6 d., SWMmlar6 - Erdvinės darbinės atminties testo vidutinis laikas iki paskutinio atsako, ms, - 6 dėžutės, SWMwer - Erdvinės darbinės atminties testo vidinių klaidų bendras skaičius, SWM toer - Erdvinės darbinės atminties viso testo bendras klaidų skaičius, CGTdelav - Kembridžo lošimo testo delsimo

latencijos koeficientas, CGTdelti - Kembridžo lošimo testo svarstymo laikas, ms, CGTovpr - Kembridžo lošimo testo statoma turimos sumos dalis, CGTqdema - Kembridžo lošimo testo sprendimų kokybės koeficientas, CGTriadj - Kembridžo lošimo testo rizikos įvertinimo koeficientas, CGTritak - Kembridžo lošimo testo rizikos koeficientas

5.7. Kompiuterizuotos CANTAB baterijos testų diagnostinė vertė nustatant ankstyva Parkinsono liga 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 operatoriaus charakteringą kreivę (angl. *Receiver Operating Characteristic,* ROC), apibūdinančią jo gebėjimą atskirti sergančiuosius ankstyva PL nuo nesergančiųjų. Tokia pačia metodika nustatėme pažinimo testų rodiklių gebėjimą skirti vienpuse ir generalizuota PL sergančiuosius. Slenkstines vertes gavome maksimizuodami Judeno indeksą (angl. *Youden's index*), kurį apskaičiavome pagal formulę: Judeno indeksas =jautrumas+specifiškumas-1.

Tirdami testų diagnostinę vertę ir specifiškumą pažinimo funkcijoms ankstyvos PL metu, pasirinkome tiksline grupe PL, o neigiama – kontrolinius asmenis. Remdamiesi tiesinės regresijos ir koreliacinės analizės duomenimis, atrinkome su PL susijusius kintamuosius ir kiekvienam nubraižėme ROC kreivę, vertindami plotą po kreive, rodiklio kryptį, jautrumą ir specifiškumą. Kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų diagnostinių charakteristikų nustatymo rezultatai pateikti 5.7-1 lentelėje. Lentelėje pagal plotą po kreive išrikiuoti tie kintamieji, kurių plotas po kreive viršijo 0,5, t.y., bent kiek tiko klasifikavimui. Kiekvienam rodikliui pateikiamas plotas po ROC kreive, braižytas atskirti ankstyva PL sergančiuosius, taip pat pateikiama standartinė įverčio paklaida, 95% pasikliovimo intervalas ir p reikšmė, skirta tikrinti hipotezei, kad plotas reikšmingai skiriasi nuo 0,5. Teigiama rodiklio kryptis nurodo, kad didesnės įverčio reikšmės būdingesnės PL sergantiems negu nesergantiems, o neigiama rodiklio kryptis nurodo atvirkščiai, - kad ankstyva PL sergantiems labiau būdingos mažesnės įverčio reikšmės.

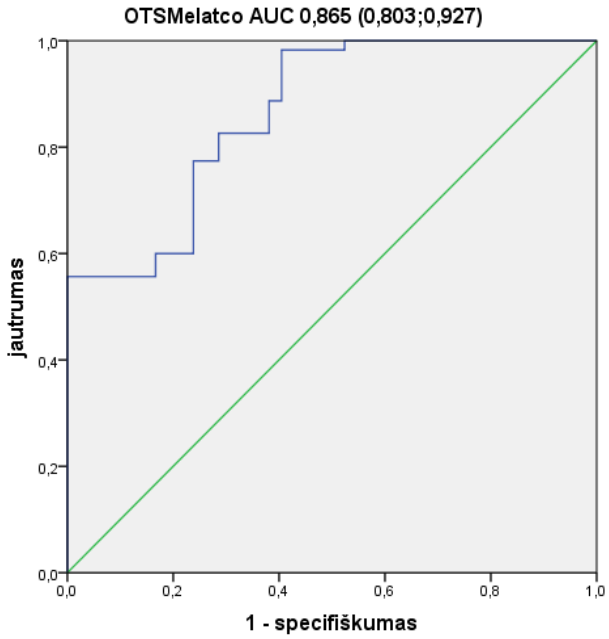
5.7-1 lentelė. Kognityvinių testų kintamųjų ploto po ROC kreive analizės rezultatai

Kintamasis	Plotas po kreive (AUC)	Standartinė paklaida	p reikšmė	Rodiklio kryptis	Asimptotinis 95% PI	
					Apatinė riba	Viršutinė riba
OTSMelatco	0,865	0,032	0,000	+	0,803	0,927
SSPSpan	0,864	0,030	0,000	-	0,804	0,923
GNTtoco	0,825	0,036	0,000	-	0,756	0,895

SSPtoer	0,821	0,041	0,000	+	0,742	0,900
PALMetr	0,819	0,041	0,000	-	0,740	0,899
PALfirme	0,815	0,043	0,000	-	0,732	0,899
SRMMecolat	0,809	0,039	0,000	+	0,733	0,885
SRMNumco	0,801	0,039	0,000	-	0,702	0,864
PALstfir	0,788	0,041	0,000	-	0,708	0,868
OTSMelatch	0,777	0,039	0,000	+	0,701	0,852
RVPtohit	0,772	0,042	0,000	-	0,690	0,854
OTSMech	0,755	0,051	0,000	+	0,654	0,855
RVPMelat	0,738	0,042	0,000	+	0,656	0,820
SWMtoer	0,718	0,043	0,000	+	0,633	0,803
OTSprofir	0,720	0,053	0,000	-	0,616	0,825
CGTriadj	0,710	0,051	0,000	+	0,611	0,810
SWMbeer	0,683	0,042	0,000	+	0,601	0,766
CRTMecolat	0,682	0,047	0,000	+	0,590	0,774
SWMstrat	0,639	0,047	0,002	+	0,547	0,731
SWMwer	0,632	0,051	0,008	+	0,532	0,733
CRTtoco	0,616	0,047	0,026	-	0,523	0,709
RVPprfal	0,613	0,048	0,020	+	0,509	0,697
SWM doer	0,602	0,052	0,022	+	0,496	0,699
SRMMecolat	0,595	0,049	0,030	+	0,499	0,690
CGTritak	0,511	0,055	0,338	+	0,403	0,618
CGTqdema	0,505	0,055	0,624	+	0,397	0,613
CGTovpr	0,501	0,050	0,949	-	0,392	0,604

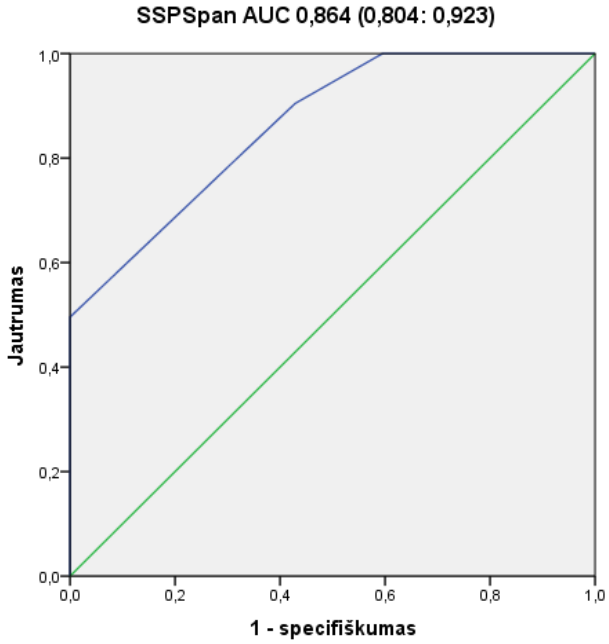
Paaiškinimai: PI – pasikliovimo indeksas, AUC – plotas po kreive (angl. *area under curve*), OTSMelatco – vieno prilietimo Kembridžo testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo, OTSMech – OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, SSPSpan – erdvinio dėmesio testo vidutinis teisingai pakartotos sekos ilgis, SSPtoer – SSP visos klaidos, SRM mecolat - erdvinės regimosios atminties testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, CGTovpr - Kembridžo lošimo testo statoma turimos sumos dalis, CGTqdema - Kembridžo lošimo testo sprendimų kokybės koeficientas, CGTritak - Kembridžo lošimo testo rizikos koeficientas, SRMNumco -erdvinės darbinės atminties testo teisingi atsakymai, SWMdoer - erdvinės darbinės atminties testo dvigubų klaidų bendras skaičius, SWMtoer - erdvinės darbinės atminties testo visų klaidų bendras skaičius, RVPprfal - greito regimosios informacijos apdorojimo testo klaidingo avarinio signalo tikimybė, RVPMelat - greito regimosios informacijos apdorojimo testo vidutinis latencijos laikas, SWMwer - erdvinės darbinės atminties testo vidinių klaidų bendras skaičius, PALMetr – porinių asociacijų išmokimo testo vidutnis bandymų skaičius iki sėkmės, PALFirme – PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, SWMstrat - erdvinės darbinės atminties testo strategija

Kaip matome, didžiausias specifiškumas, skiriant PL sergančiuosius nuo nesergančiųjų, būdingas OTS, SSP, GNT, SRM, PAL testams (šių testų rodiklių plotas po kreive viršijo 0,8). Geriausiai sergančiuosius ankstyva PL nuo nesergančiųjų skyrė vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo OTSMelatco (jo plotas po ROC kreive 0,865 (0,803;0,927), pavaizduotas 5.7-1 paveiksle) bei erdvinio dėmesio testo SSP ilgiausios teisingai atkartotos sekos ilgio rodiklis (SSPSpan) – jo plotas po ROC kreive 0,864 (0,804;0,923), pavaizduotas 5.7-2 paveiksle. Aukšta diskriminacinė geba būdinga ir laipsniško įvardinimo testo teisingų atsakymų skaičiui GNTtoco, porinių asociacijų testo vidutiniam bandymų skaičiui PALMetr, ir užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičiui PALFirme, erdvinės darbinės atminties vidutiniam latencijos laikui SRMMecolat ir teisingų atsakymų skaičiui SRMnumco.



5.7-1 pav. OTS testo vidutinio laiko iki teisingo pasirinkimo ‚OTSMelatco, diskriminacinė charakteristika.

Paaiškinimas: OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, AUC – plotas po kreive



5.7-2 pav. SSP testo ilgiausios teisingai atkartotos sekos, SSPSpan, diskriminacinė charakteristika.

Paaiškinimas: SSP – erdvinės dėmesio apimties testas, AUC – plotas po kreive

Taigi, apibendrinant pirminius analizės duomenis, diagnostiniu požiūriu tiksliausiai sergančius ankstyva PL ir kontrolinius asmenis atskyrė erdvinę dėmesio apimtį matuojantis SSPSpan ir dėmesio pastovumo stoką demonstruojantis SSPtoer, užduoties sprendimo ir elgesio strategijos sukūrimo greitį atspindintis OTSMelatco, taip pat semantinę atmintį

matuojantis GNTtoco, su vizualinio dėmesio apimtimi susijęs PALfirme, su dėmesio sutelktumo stoka ir elgesio strategija susijusį epizodinės atminties sutrikimą demonstruojantis PALMetr bei vizualinės erdvinės darbinės atminties apimtį vertinantis SRMNumco. Reikšmingi diagnostikai bei ankstyva PL sergančiųjų kognityvinio profilio sampratos formavimui pasirodė taip pat ir kintamieji, kurių plotas po kreive 0,7-0,8: tai uždavinio sprendimo greitį demonstruojantis OTSMelatch, vizualinės konstrukcinės orientacijos silpnumo rodiklis OTSMech, regos stimulų apdorojimo sulėtėjimą rodantis RVPMelat, erdvinės darbinės atminties apimties bei fragmentacijos žymuo SWMtoer ir rizikos įvertinimo bei elgesio pagrindimo koeficientas CGTriadj. Sukūrėme dvinarės logistinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikėme PL grupę, o regresoriumi – reikšmingus kognityvinių testų kintamuosius, kurių plotas po kreive viršijo 0,7, ir nustatėme testų diagnostines charakteristikas, įvertinome modelio tikimą duomenims pagal Nagelkerkės determinacijos koeficientą (reikšmingu laikėme $R^2>0,2$). Atsitiktinio spėjimo tikimybė šiai imčiai buvo lygi 73,2%. Geriausiomis diskriminacinėmis charakteristikomis pasižymintys modeliai, kurie viršija atsitiktinio prognozavimo tikslumą, regresijos lygčių pavidalu pateikti 5.7-2 lentelėje. Modelis (OTSMelatco – 1,871) teisingai klasifikuoja 84,1% imties tiriamųjų, jo jautrumas 93%, tačiau, nors modelis gerai tinka duomenims, specifiškumas nėra didelis – tik šiek tiek daugiau nei pusę kontrolinių asmenų priskiria kontrolinei grupei (59,5%), galimybių santykis lygus 1, todėl, nors diskriminacinė geba gera ($R^2=0,414$), tačiau prognozei netinka.

Ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijas nuo kontrolinės grupės asmenų tiksliausiai skyrė erdvinės dėmesio apimties testo ilgiausios teisingai atkartotos sekos rodiklis SSPSpan. Dėmesio ir darbinės atminties apimtį apibūdinančio modelio **(6,898 – 1,053 x SSPSpan**) determinacijos koeficientas R^2 yra aukščiausias (0,495), šio modelio bendras klasifikacinis tikslumas 84,1%, jautrumas 90,4%, tačiau specifiškumas tik 57,1%, nors galimybių santykis SSPSpan reikšmingas – 0,154 (0,112;0,178).

5.7- 2 lentelė. Kompiuterizuotų testų diagnostinės charakteristikos tiriant ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijas.

Tiesinės regresijos modelis: priklausomas kintamasis – PL grupė	Klasifikavimo tikslumas	Jautrumas	Specifiškumas	Nagelkerkės R^2
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

Paaiškinimai: OTSMech – OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSProfir – OTS pirmu bandymu išspręstos užduotys, SSPSpan – erdvinio dėmesio testo vidutinis teisingai pakartotos sekos ilgis, SRMMecolat- erdvinės regimosios atminties testo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, SRMNumco - Erdvinės darbinės atminties testo teisingi atsakymai, SWMtoer - erdvinės darbinės atminties testo visų klaidų bendras skaičius, RVPMelat - greito regimosios informacijos apdorojimo testo vidutinis latencijos laikas, PALMetr – porinių asociacijų išmokimo testo vidutnis bandymų skaičius iki sėkmės, PALFirme – PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALstfir – PAL pirmu bandymu pasiekta stadija

Remiantis pastaraisiais logistinės regresijos ir ROC analizės rezultatais, tačiau atsižvelgiant į dispersinės analizės metu anksčiau gautus duomenis, 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 specifiškumą, turėjome papildyti modelį.

Tolesnė duomenų analizė buvo dviejų etapų: pirmiausia norėjome sudaryti ankstyvos PL pažinimo funkcijų įvertinimui tinkamų kompiuterizuotų testų rinkinį, o po to pasiūlyti išsamų pažinimo funkcijų vertinimo modelį, atsižvelgiant į biologinių žymenų ir klinikinių nekognityvinių simptomų svarbą. Todėl žingsniniu ir rankiniu būdu atrinkome reikšmingus kintamuosius ir konstravome dvinarės logistinės regresijos modelius, kuriuose nepriklausomu kintamuoju laikėme laikėme PL sergančiųjų grupę (*grupe 01,* kur 0 – kontroliniai asmenys, o 1 – PL), o kovariaciniais faktoriais – pažinimo funkcijų testų rodiklius ar/ir kitus pažinimo funkcijų veiksnius: amžių, mokymosi trukmę, miego kokybės įvertį pagal PDSS, mieguistumo įvertį pagal ESS, nuovargio įvertį pagal PFS ir depresijos bei nerimo bendrą įvertį pagal HAD. Reikšmingų kitų kovariacinių kintamųjų, atspindinčių klinikinius nekognityvinius simptomus bei demografinius pažinimo veiksnius, atrankos rezultatus pateikiame lentelėje ir apibūdinsime kompleksinio modelio aprašymo metu.

Modelis „Testai/PL“. Norėdami sudaryti PL pažinimo funkcijų sutrikimo diagnostikai svarbų testų rinkinį, žingsninės atrankos būdu konstravome dvinarės logistinės regresijos modelius. Pagal plotą po kreive atrinkti kintamieji, kurių diagnostinė vertė buvo reikšminga (>0,7), tapo kovariaciniais faktoriais, o prognozuojamas efektas buvo priklausomybė PL grupei. Tirdami, kuris kintamųjų derinys pasižymi didžiausiu reikšmingu klasifikavimo tikslumu, t.y., nustatydami modelio specifiškumą ir jautrumą, atlikome modelio prognostinės tikimybės ROC kreivių analizę.

Galutiniam modeliavimui, remdamiesi klinikine nuojauta ir turimais statistiniais rezultatais, atrinkome PALfirme, SRMconum, OTSMelatch ir SSPSpan kintamuosius, tačiau kintamasis OTSMelatch modelyje tapo nereikšmingu (Voldo kriterijaus p=0,055, galimybių santykis lygus 1), todėl šį kintamąjį pašalinome. Liko rodikliai, vertinantys dėmesį, erdvinę regos

orientaciją, epizodinę atmintį bei išmokimą, tačiau neliko vykdomąsias funkcijas tiesiogiai vertinančio rodiklio. Todėl rankiniu būdu vedėme elgesio strategijos ir sprendimų priėmimo neurofiziologinius rodiklius, iš pradžių atmetę OTSMelatco (galimybių santykis taip pat lygus vienetui), OTS Mech ir OTSprofir (determinacijos koeficientas nedidelis, t.y., <0,2), todėl pasirinkome CGT testo rodiklį, atspindintį optimalią rizikingo elgesio strategiją CGTriadj (galimybių santykis 3,235; AUC 0,710 (0,611;0,810) ir sudarėme galutinį modelio variantą (Modelis „Testai/PL“) iš 4 kintamųjų (PALfirme, SRMconum, CGTriadj ir SSPSpan), kurio statistinis apibūdinimas pateikiamas 5.7-3 lentelėje.

5.7-3 lentelė. PL prognostinio modelio „Testai/PL“, sukurto remiantis kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rinkiniu, regresijos lygties koeficientai

Modelis “Testai/PL”	Regresijos koeficientas B	Standartinė paklaida	Voldo kriterijus	df	p	Galimybių santykis Exp (B)	Galimybių santykio EXP(B) 95% PI	
							Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis
CGTriadj	1,370	0,397	11,905	1	0,001	3,934	1,807	8,566
SRMconum	-0,686	0,255	7,246	1	0,007	0,504	0,306	0,830
SSPSpan	-0,970	0,251	14,975	1	0,000	0,379	0,232	0,619
PALfitrme	-0,204	0,093	4,833	1	0,028	0,815	0,680	0,978
Laisvasis narys	21,017	5,106	16,943	1	0,000	1341518300,283		

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, CGTriadj –Kembridžo lošimo testo rizikos įvertinimo koeficientas, SRMConum – erdvinės regimosios atminties testo teisingų atsakymų skaičius, PALfitrme – porinių asociacijų testo užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, df – laisvės laipsnių skaičius, p – Voldo kriterijaus pasikliovimo lygmuo

Pritaikytas dvinarės logistinės regresijos modelis gerai tiko duomenims. Chi kvadrato statistika =96,337; p=0,000, Hosmerio-Lemešou chi kvadratas 30,894; p=0,705. Nagelkerkės R^2=0,668. Kokso ir Snelo determinacijos koeficientas R^2= 0,459. Taikant modelį imties duomenims, teisingai klasifkuojama 96,5% sergančiųjų ankstyva Parkinsono liga ir 64,3 % nesergančiųjų PL. Bendras klasifikacinis tikslumas 87,9%. Voldo kriterijus rodo, kad visi regresoriai yra statistiškai reikšmingi. Pašalinus konstantą, modelio stabilumas nesikeičia, multikolinearumo nėra. Sudaryto modelio „Testai/PL“ lygtis, apibūdinanti PL tikimybę, tokia:

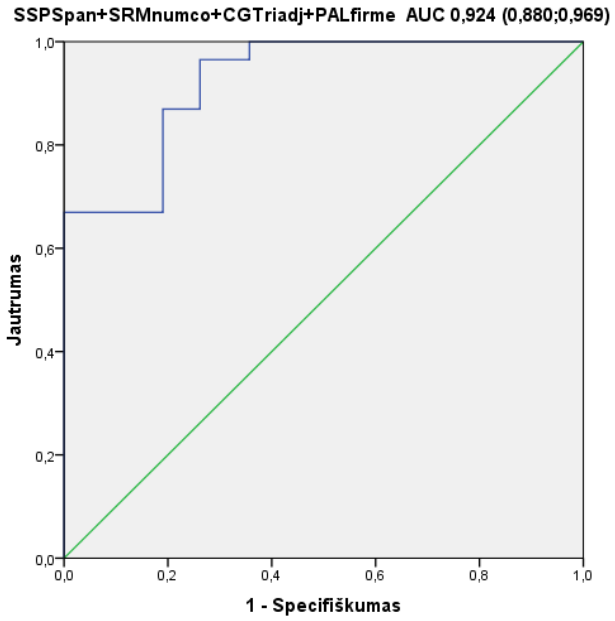
Ln $\overline{P}$(grupė=PL)/ $\overline{P}$ (grupė=kontrolinė)=1,379 x CGTriadj-0,686 x SRMconum-0,970 x SSPSpan-0,204 x PALfitrme+21,017

Didesnės kintamojo CGTriadj reikšmės didina tikimybę, kad tiriamasis serga Parkinsono liga. Didesnės kintamųjų SRMconum, SSPSpan, PALfitrme reikšmės didina tikimybę, kad tiriamasis PL neserga. CGTriadj padidėjimas vienu vienetu didina PL tikimybę 3,934 karto, SSPSpan sumažėjimas vienu vienetu didina galimybę sirgti PL 0,379 karto, SRM sumažėjimas vienu vienetu didina galimybę sirgti PL 0,504 karto, PAL fitrme sumažėjimas vienu vienetu didina PL tikimybę 0,815 karto. Modelis veikia šios imties tyrime nustatytų koreguotų prognostinių verčių, nurodytų 5.7-10 lentelėje, ribose.

Pavyzdžiui,Jei paciento visi rodikliai bus ties slenkstinių verčių mažiausia tikslinei grupei riba (CGTriadj=0,11, SRMconum=15, SSPSpan=4, o PALfitrme=15), tai prognozuojama Parkinsono ligos tikimybė išauga iki 3,93 karto:

Ln $\overline{P}$ (grupė=PL)/ $\overline{P}$ (grupė=kontrolinė)=1,379 x CGTriadj (0,11)-0,686 x SRMconum (15)-0,970xSSPSpan (4) - 0,204 x PALfitrme (15) +21,017 =3,93.

Modelio **„Testai/PL“** skyrimo gebą tikrinome nubrėždami prognozavimo galimybės ROC kreivę ir įvertindami klasifikavimo charakteristikas. Šie rezultatai pateikti 5.7-3 paveiksle ir 5.7-4 lentelėje.



5.7-3 pav. Siūlomo modelio “Testai/PL” skyrimo gebą apibūdinanti ROC kreivė

5.7-4 lentelė. Siūlomo logistinės regresijos modelio „Modelis_testai/PL” klasifikavimo charakteristikos

AUC (95% PI)	Standartinė paklaida	P reikšmė	Jautrumas	Specifiškumas	Tiksluma s	Youden‘o indeksas
0,924 (0,880;0,969)	0,023	0,000	96,5%	64,3%	87,9%	0,608
Paaiškinimas: AUC – plotas po ROC kreive, p reikšmė rodo, ar AUC skiriasi nuo 0,5						

Kaip matome, sudaryto modelio klasifikavimo tikslumas ir jautrumas geri: teisingai suklasifikuota 87,6% visų tiriamųjų, 96,5% PL sergančiųjų priskirta PL grupei. Specifiškumas didesnis, nei prognozuojant atskirų testų pagalba, tačiau vis tiek nėra didelis: tik 64,3% kontrolinių asmenų buvo teisingai priskirta kontrolinių asmenų grupei. Youden'o indeksas lygus 0,608. Remdamiesi šiuo modeliu, galime teigti, kad mūsų imties ribose kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų SSP, SRM, PAL ir CGT rinkinys leidžia 87,6% tikslumu atskirti sergančiuosius PL nuo nesergančiųjų, kai kintamųjų vertės įeina į mūsų tyrimo metu nustatytų verčių 95% pasikliovimo intervalus. Sudarytas modelis atrodo pagrįstas klinikiniu požiūriu, nes leidžia įvertinti dėmesį, erdvinę vizualinę orientaciją, darbinę atmintį, sprendimų priėmimo ir elgesio strategiją bei išmokimą, todėl atspindi būdingiausius ankstyvai PL pažinimo funkcijų rodiklius. Apibendrinant, galime teigti, kad testų SSP, SRM, PAL ir CGT rinkinys yra gana jautrus ankstyvos PL metu išsivystančiam pažinimo funkcijų sutrikimui, tačiau nėra labai specifiškas PL.

Norėdami pasiekti didesnio specifiškumo ir klasifikavimo tikslumo, modelį papildėme nekognityvinius klinikinius simptomus vertinančiais kintamaisiais.

Modelis "Testai+PDSS/PL". Paprastai kelis gerai atskiriančius rodiklius panaudojančio modelio klasifikavimo tikslumas išauga, todėl nusprendėme sudaryti modelį, kuris taikytų bent du ar tris rodiklius, - pažinimo funkcijų rodiklį ar/ir klinikinius nekognityvinius simptomus apibūdinantį rodiklį ar/ir biologinį žymenį, kurie tarpusavyje nekoreliavo. Naudodami pagal plotą po kreive ir tikimybių santykį atrinktus reikšmingus kintamuosius, konstravome dvinarės logistinės regresijos modelius, norėdami nustatyti reikšmingus faktorius, pagal pažinimo funkcijų įvertį prognozuojant tikimybę sirgti PL. Modelyje priklausomu kintamuoju laikėme PL sergančiųjų grupę, o kovariaciniais faktoriais – pažinimo funkcijų testų rodiklius ir kitus pažinimo funkcijų veiksnius: amžių, mokymosi trukmę, PDSS, ESS, PFS, HAD įverčius. Pagal galimybių santykį ir ROC kreivių analizės rezultatus, atrinkome reikšmingus klinikinius kintamuosius ir tuos, kurių plotas po kreive buvo didesnis nei 0,7 ploto, jo didėjimo tvarka išdėstėme 5.7-5 lentelėje. Teigiama rodiklio kryptis nurodo, kad didesnės įverčio reikšmės būdingesnės PL sergantiems negu nesergantiems, o neigiama rodiklio kryptis nurodo atvirkščiai, - kad ankstyva PL sergantiems labiau būdingos mažesnės įverčio reikšmės. Matome, kad didžiausia skiriamoji geba būdinga bendram PDSS įverčiui (plotas po kreive 0,916, galimybių santykis 0,873), taip pat PDSS nemigos, nikturijos, motorinių simptomų domenų, PFS įverčiams. Modelį konstravome

apsiribodami rodikliais, kurių plotas po kreive ROC analizės metu viršijo 0,7, tačiau pasirinkimą grįsdami logika.

5.7-5 lentelė. Klinikinius nekognityvinius Parkinsono ligos rodiklius atspindinčių kintamųjų diskriminacinės charakteristikos

Kintamieji	Galimybių santykis	Plotas po kreive (AUC)	Standartinė paklaida	p reikšmė	Asimptotinis 95% PI		Rodiklio Kryptis
					Apatinė riba	Viršutinė riba	
ESSviso	1,287	0,717	0,042	0,000	0,635	0,798	+
PDQ39stigma	1,321	0,720	0,039	0,000	0,664	0,803	+
PDSSkokybė	0,581	0,751	0,038	0,000	0,676	0,826	-
PDQ39ADL	1,366	0,777	0,037	0,000	0,634	0,789	+
PDQ39viso	1,072	0,781	0,036	0,000	0,632	0,799	+
HADN	1,487	0,781	0,036	0,000	0,636	0,798	+
PDQ39mobilumas	1,286	0,784	0,035	0,000	0,698	0,823	+
HADviso	1,257	0,808	0.034	0,000	0,742	0,872	+
HADD	1,568	0,808	0,033	0,000	0,742	0,873	+
PDSSneramumas	0,657	0,820	0,038	0,000	0,746	0,895	-
PDSSmotorika	0,711	0,823	0,032	0,000	0.760	0,885	-
PFSviso	1,121	0,827	0,032	0,000	0,764	0,889	+
PDSSnikturija	0,570	0,851	0,029	0,000	0.794	0,895	-
PDQ39fizinis dis.	2,676	0,858	0,030	0,000	0,804	0,899	+
PDSSnemiha	0,592	0,874	0,033	0,000	0,810	0,937	-
PDSSviso	0,863	0,916	0,031	0,000	0,872	0,961	-

Paaiškinimai: ESS – Epvorto mietuistumo sklė, PDQ39 – Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalė, HAD – depresijos ir nerimo ligoninės skalė, HADD ž HAD depresijos poskalė, HADN – HAD nerimo poskalė, PFS – Parkinsono ligos nuovargio skalė, PDSS – Parkinsono ligos miego kokybės skalė

Kaupiamosios žingsninės atrankos būdu modelyje liko tik miego kokybės įvertis PDSS ir 2 kognityvinių testų rodikliai – SSPSpan ir CGTqdema. Remiantis Voldo kriterijaus p reikšme, amžius, depresijos ir nerimo, mieguistumo bei nuovargio skalių įverčiai nebuvo reikšmingi, reikšmingi faktoriai buvo PDSS bendras įvertis ir mokymosi trukmė. Pažinimo funkcijoms įvertinti parinkome testų rodiklius, kurių plotas po kreive viršijo 0,7. Kadangi OTS testo rodikliai buvo nereikšmingi (OTSMelatch) arba multikolinearūs (OTSMelatco, OTSMech), norėdami, kad modelis atspindėtų ir elgesio strategiją, remdamiesi intuicija įvedėme CGTqdema, nors šio rodiklio plotas po kreive buvo <0,7. Atrankos metu mokymosi trukmės kriterijus tapo nereikšmingas. Atrinkome SSPSpan ir CGTqdema testus, o modelio kokybė pagerėjo, pridėjus miego įvertį pagal PDSS. Sudarytas dvinarės logistinės regresijos modelis „Testai+PDSS/PL“ statistiniu požiūriu gerai tiko duomenims: chi kvadrato statistika =152,219; p=0,000, Hosmerio-Lemešou chi kvadratas= 50,739; p=0,395. Nagelkerkės R^2= 0,904. Kokso ir Snelo determinacijos koeficientas R^2= 0,621. Taikant modelį imties duomenims, teisingai klasifikuojama 98,3% sergančiųjų ankstyva PL ir 92,9% nesergančiųjų PL. Bendras klasifikacinis tikslumas 96,8%. Voldo kriterijus rodo, kad visi regresoriai yra

statistiškai reikšmingi. Multikolinearumo nėra. Gauto Parkinsono ligos tikimybės prognozavimo modelio turinį nusako ši regresijos lygtis:

Ln $\overline{P}$ (grupė=PL)/ $\overline{P}$ (grupė=kontrolinė)==22,826 x CGTqdema-2,759 x SSPSpan-0,509 x PDSSviso+62,608

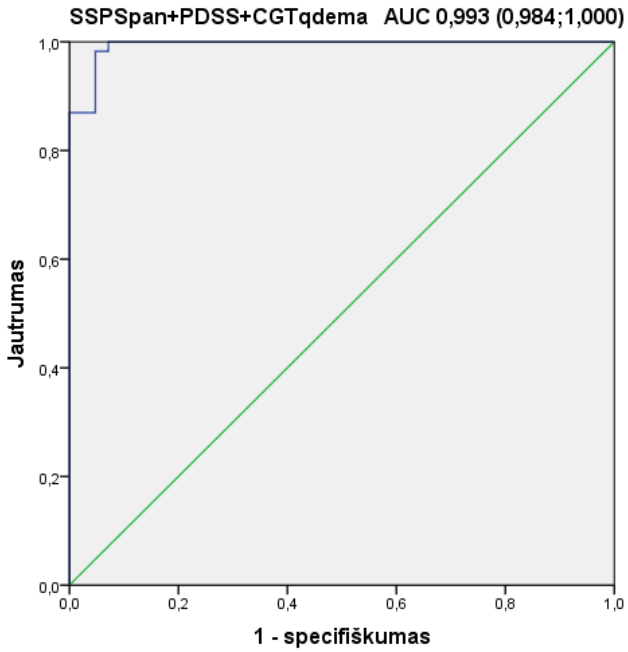
SSPSpan ir PDSS bendro įverčio sumažėjimas vienu vienetu didina, o CGTqdema sumažėjimas vienu vienetu mažina tikimybę sirgti PL atitinkamai nurodytam galimybių santykiui.

5.7-6 lentelė. PL prognostinis modelis "Modelis_testai+PDSS/PL"remiantis kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testais ir miego kokybės įverčiu pagal PDSS

Modelis Testai+PDSS /PL	Regresijos koef. B	Standartinė paklaida	Voldo kriterijus	df	P	Galimybių santykis Exp (B)	Galimybių santykio EXP(B) 95% PI	
							Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis
SSPSpan	-2,75	0,778	12,494	1	0	0,064	0,014	0,294
PDSSviso	-0,509	0,148	11,804	1	0,001	0,601	0,449	0,803
CGTqdema	22,826	6,308	13,095	1	0	8,187E+09	34987,63	1,916E+09 450646
Laisvasis narys	62,608	19,131	10,71	1	0,001	1,549E+15 8E+11		

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SSPSpan – SSP testo ilgiausia seka, CGTqdema - Kembridžo lošimo testo sprendimų kokybės koeficientas, PDSS – PL miego skalė, df – laisvės laipsnių skaičius, p – Voldo kriterijaus pasikliovimo lygmuo

Patikrinome sudaryto modelio skyrimo gebą nubrėždami ROC kreivę ir įvertindami klasifikavimo charakteristikas. Šie rezultatai pateikti 5.7-4 paveiksle ir 5.7-7 lentelėje. Kaip matome, sudaryto modelio klasifikavimo tikslumas ir jautrumas geri: teisingai suklasifikuota 96,8% tiriamųjų, 98,3% sergančiųjų PL priskirta PL grupei, o specifiškumas pakankamai aukštas – 92,9% kontrolinių asmenų buvo priskirta kontrolinių asmenų grupei. Remdamiesi šiuo modeliu, galime teigti, kad SSP ir CGT testų rinkinys, papildytas miego įvertinimu pagal PDSS leidžia 96,8% tikslumu atskirti sergančiuosius ankstyva PL nuo nesergančiųjų, kai kintamųjų vertės neišeina už šio tyrimo imties verčių 95% PL. Modelis veikia šios imties tyrime nustatytų slenkstinių verčių, nurodytų 5.7-10 lentelėje, pasikliovimo intervalų ribose.



5.7-4 pav. Siūlomo modelio "Testai+PDSS/PL" skyrimo gebą apibūdinanti ROC kreivė

5.7-7 lentelė. Siūlomo logistinės regresijos modelio „Modelis_testai+PDSS/PL" klasifikavimo charakteristikos

AUC (95% PI)	Standartinė paklaida	P reikšmė	Jautrumas	Specifiškumas	Tiksluma s	Youden'o indeksas
0,993 (0,984;1,000)	0,023	0,000	98,3%	92,9%	96,8%	0,912
Paaiškinimas: AUC – plotas po ROC kreive, p reikšmė rodo, ar AUC skiriasi nuo 0,5						

.

Modelis "Testai+PDSS+TKS/PL". Ankstesni logistinės regresijos rezultatai suteikė informacijos, kad blogesnis erdvinis dėmesys ir jo apimtis, sprendimų kokybės priėmimo bei elgesio strategijos formavimo sutrikimas ir specifiniu klausimynu įvertintas miego kokybės pablogėjimas reikšmingai liudija apie didesnę tikimybę sirgti PL. Tačiau praktiniu požiūriu, šis modelis tik nusako ryšius tarp galimų veiksnių, bet klinicisto pasitenkinimas didesnis, jei galima pasiremti papildomais objektyviais vaizdinimo metodais. Todėl, norėdami padidinti modelio klinikinę reikšmę, susieti klinikinius, neurofiziologinių tyrimų ir vaizdinimo metodų duomenis, vadovaudamiesi logika ir turimais TKS hiperechogeninio ploto padidėjimo specifiškumo rezultatais, į ankstesnį modelį "Testai+PDSS/PL" įtraukėme vidutinį juodosios medžiagos hiperechogeninio ploto matavimo rezultatą. Sudarėme gerai tinkantį duomenims modelį "Testai+PDSS+TKS/PL", kurio chi kvadrato statistika =161,219; p<0,000, Hosmerio-Lemešou chi kvadratas=1,025; p=0,998. Nagelkerkės R^2=0,934. Kokso ir Snelo determinacijos koeficientas R^2= 0,642 Bendras klasifikacinis tikslumas 98,1 %. Voldo kriterijus rodo, kad visi regresoriai yra statistiškai reikšmingi, multikolinearumo nėra. PL

tikimybės regresijos lygtis, remiantis 5.7-8 lentelėje pateiktais koeficientais nusakanti modelio sandarą, tokia:

Ln $\overline{P}$ (grupė=PL)/ $\overline{P}$ (grupė=kontrolinė)=16,406 x CGTqdema - 2,117 x SSPSpan - 0,412 x PDSS + 16,454 x TKSvid + 48,722

Didesnės kintamųjų CGTqdema ir TKSvid reikšmės didina tikimybę, kad tiriamasis serga Parkinsono liga, o, atvirkščiai, didesnės kintamųjų SSPSpan ir PDSS reikšmės didina tikimybę, kad tiriamasis PL neserga. Galimybių santykiai ir jų pasikliovimo intervalai nurodyti 5.7-8 lentelėje. Modelis veikia šios imties tyrime nustatytų slenkstinių verčių, nurodytų 5.7-10 lentelėje, ribose. Pavyzdžiui, kai visi tiriamojo rodikliai atitinka mūsų tyrime gautų slenkstinių verčių vidurkius CGTqdema=0,90, SSPSpan=5, PDSS=115, TKSvid=0,23, tai, remdamiesi šios lygties nusakytais kintamųjų tarpusavio ryšiais, 95% tikslumu galime teigti, kad prognozuojama tikimybė sirgti Parkinsono liga padidėja 9,3 karto.

Ln $\overline{P}$ (grupė=PL)/ $\overline{P}$ (grupė=kontrolinė)=16,406 x CGTqdema (0,90) - 2,117 x SSPSpan (5)- 0,412 x PDSS (115) + 16,454 x TKSvid (0,23) + 48,722 =9,3024

Kita vertus, jeigu tiriamajam nustatome nedidelį TKS JM plotą (minimalią slenkstinės vertės apatinę ribą TKSvid=0,13), miego kokybė yra gera (PDSS=139,07 iš 150 galimų - tai atitinka mūsų tyrimo kontrolinių asmenų vidurkį), erdvinė dėmesio apimtis tokia, kaip vidutinė nesergančiųjų vertė (SSPSpan=6,88 – imame vidurkį dėl tikslumo, nors, aišku, asmuo negali įvardinti 6,88 narių sekos), o sprendimų kokybės koeficientas CGTqdema=0,89 (taip pat lygus mūsų tyrimo kontrolinių asmenų vidurkiui), tuomet, remdamiesi šia lygtimi, 95% patikimumu galime teigti, kad prognozuojama tikimybė sirgti Parkinsono liga sumažėja 6,4 karto:

Ln $\overline{P}$ (grupė=PL)/ $\overline{P}$ (grupė=kontrolinė)=16,406 x CGTqdema (0,89) - 2,117 x SSPSpan (6,88)- 0,412 x PDSS (139,07) + 16,454 x TKSvid (0,13) + 48,722 =-6,366

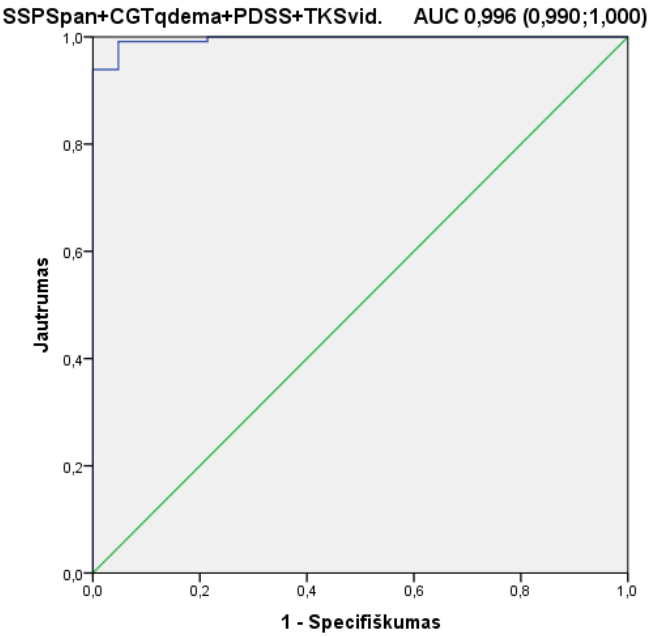
5.7-8 lentelė. PL prognostinis modelis remiantis kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rinkiniu, miego kokybės įvertinimu ir TKS būdu išmatuotu juodosios medžiagos plotu

Modelis **Testai+PDSS +TKSvid/PL**	Regr. koef. B	Stand. Pakl.	Voldo krit.	df	P	Galimyb. santykis Exp (B)	Galimybių santykio EXP(B) 95% PI	
							Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis
SSPSpan	-2,117	0,662	10,230	1	0,001	0,120	0,033	0,441
PDSSviso	-0,412	0,141	8,567	1	0,003	0,663	0,503	0,873
CGTqdema	16,406	6,282	6,820	1	0,009	13331858,088	59,906	2966945019514,891

TKSvid	16,454	6,243	6,947	1	0,008	13989149,320	67,919	2881309075281,203
Konstanta	48,722	18,119	7,231	1	0,007	1444363116543674700000,000		

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SSPSpan – SSP testo ilgiausia seka, CGTqdema - Kembridžo lošimo testo sprendimų kokybės koeficientas, PDSS – PL miego skalė, df – laisvės laipsnių skaičius, p – Voldo kriterijaus pasikliovimo lygmuo, TKSvid – vidutinis juodosios medžiagos plotas, regr.korf. – regresijos koeficientas, stand,pakl, - standartinė paklaida, Voldo krit. – Voldo kriterijus

Sudaryto modelio skyrimo gebą tikrinome nubrėždami ROC kreivę ir įvertindami klasifikavimo charakteristikas. Kaip matome iš 5.7-5 paveiksle pavaizduotos ROC kreivės ir 5.7-9 lentelėje pateiktų rezultatų, pastarojo modelio klasifikavimo rodikliai geriausi: teisingai suklasifikuota 98,1% tiriamųjų; 99,1% sergančiųjų PL priskirta PL grupei, 95,2% nesergančiųjų PL priskirta kontrolinei grupei. Youden‘o indeksas aukštas (0,972).



5.7-5 pav. Siūlomo modelio “Testai+PDSS+TKSvid/PL” skyrimo gebą apibūdinanti ROC kreivė

5.7-9 lentelė. Siūlomo logistinės regresijos modelio „Testai+PDSS+TKSvid/PL” klasifikavimo charakteristikos

AUC (95% PI)	Standartinė paklaida	P reikšmė	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas	Youden‘o indeksas
0,996 (0,990;1,000)	0,003	0,000	99,1%	95,2%	98,1%	0,972

Paaiškinimas: AUC – plotas po ROC kreive, p reikšmė rodo, ar AUC skiriasi nuo 0,5

Remdamiesi šiuo 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. Taigi, jei konkretaus tiriamojo rodikliai atitinka mūsų darbo metu nustatytas vidutines slenkstines reikšmes, o diagnostiniu požiūriu klinikinė situacija nėra aiški, t.y., sunku vienareikšmiškai apsispręsti, ar pacientas serga PL, ar ne, šis modelis galėtų padėti priimti sprendimą. Pasiūlytas modelis jokiu būdu neignoruoja motorinės būklės kriterijų, tačiau papildo diagnostikos instrumentų arsenalą, kai motoriniai simptomai minimalūs arba sunkiai diferencijuojami. Su PL susiję motoriniai simptomai yra unikalūs pacientų grupei, todėl dėl savaime suprantamų priežasčių į diagnostinį modelį jų neįtraukėme. Mūsų siūlomas diagnostikos priemonių rinkinys padėtų geriau diferencijuoti ankstyvą motorinę PL, nes, pasitelkdami klinikines žinias ir mūsų tyrimo rezultatus, galime teigti, kad šis modelis atspindi vienus ankstyviausių PL simptomų, apjungdamas objektyviai išmatuotą dėmesio bei darbinės atminties apimtį (SSPSpan) ir vykdomųjų funkcijų, - sprendimų priėmimo ir elgesio strategijos kokybę (CGTqdema), išsamią paciento apibūdintą miego klinikinę charakteristiką ir galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos ploto – ekstrapiramidinės sistemos struktūrinių pakitimų – objektyvizaciją. Taip pat, tikėtina, kad tolesnis tokio diagnostikos instrumentų rinkinio tyrimas atskleistų, ar šių simptomų komplekso įvertinimas tinkamas su PL rizika susijusios populiacijos atrankai ir dinaminiam stebėjimui, prognozuojant tikimybę sirgti PL.

Visų trijų šiame skyriuje aprašytų ankstyvos PL prognozavimo modelių kintamųjų koreguotos prognostinės vertės, nustatytos remiantis šio tyrimo rezultatais, pateiktos 5.7-10 lentelėje.

5.7-10 lentelė. Ankstyvos PL prognozavimo modelių kintamųjų koreguotos prognostinės vertės, remiantis šio tyrimo rezultatais.

Koreguota prognostinė vertė	Mažiausia vertė	Didžiausia vertė	Vidurkis	Standartinis nuokrypis
CGTriadj	0,08	0,55	0,43	0,19
SRMconum	15,66	17,07	16,04	0,60
PALfitrme	15,74	20,56	17,03	2,03
SSPSpan	4,39	6,93	5,07	1,10
CGTqdema	0,89	0,92	0,91	0,01
TKSvid	0,13	0,27	0,23	0,06
PDSSbendras	107,18	139,51	115,93	14,03

Paaiškinimai: CGTriadj - Kembridžo lošimo testo rizikos vertinimo koeficientas, SRMconum - erdvinės regimosios atminties testo teisingų atsakymų skaičius, PAL fitrme – porinių asociacijų testo pirmu bandymu pasiekta stadija, SSPSpan – erdvinio dėmesio apimties testo ilgiausios teisingai atkartotos sekos narių skaičius, CGTqdema - Kembridžo lošimo testo sprendimų priėmimo kokybės koeficientas, TKSvid – TKS išmatuotas

vidutinis juodosios medžiagos plotas, PDSSbendras – PL miego skalės bendras įvertis, balais, koreguota (pataisyta) prognostinė vertė – angl. *adjusted predicted value*

Norėdami nustatyti, kurie testai geriausiai leistų diferencijuoti vienpusę ir generalizuotą PL, t.y., galėtų nustatyti ligos progresavimo rodiklius, atrinktiems pagal dispersinės analizės ir logistinės regresijos duomenis, išdėstytus ankstesniame skyriuje kiekvieno testo rezultatų poskyryje, testų kintamiesiems nubraižėme ROC kreives ir įvertinome plotą po kreive. Erdvinės darbinės atminties testo vidutinis dėžučių paieškos laiko plotas po ROC kreive buvo 0,555 (0,498;0,601), o teisingai įvardintų objektų skaičiui – 0,562 (0,513;0,624); kitų rodiklių plotai po ROC kreive buvo dar artimesni 0,5, o reikšmingumo lygmuo visiems kintamiesiems viršijo darbe naudojamą slenkstinę vertę. Taigi, nei vieno kognityvinio testo rezultato diskriminacinė geba, skiriant vienpusę ir generalizuotą ankstyvą PL, nebuvo reikšminga, todėl, remdamiesi šio tyrimo rezultatais, negalime pasiūlyti testų, kurie patikimai atskirtų ankstyvos PL metu vykstantį klinikinės generalizacijos procesą. Šį uždavinį įgyvendinti padėtų prospektyvinis tyrimas, stebint sudarytą ankstyvos PL kohortą ir pakartotinai tiriant pažinimo funkcijas kompiuterizuotų testų baterija, arba palyginamasis tyrimas, įtraukiant ženkliau pažengusia PL sergančių pacientų grupę.

5.8. Pažinimo funkcijų įtaka ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų gyvenimo kokybei

Norėdami išsiaiškinti pažinimo funkcijų sutrikimo aktualumą ankstyvos PL metu, nusprendėme įvertinti jo ryšį su tiriamųjų gyvenimo kokybės rodikliais, todėl skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus tarp kiekvieno kognityvinio testo rodiklio ir PDQ39 skalės bendro bei atskirų domenų įverčių, kontroliniais kintamaisiais pasirinkę amžių, mokymosi trukmę, nuovargio įvertį pagal PFS bei mieguistumo įvertį pagal ESS, ir kovariacinės analizės būdu palyginome pacientų bei kontrolinių asmenų rezultatus. Norėdami nustatyti konkrečios kognityvinės funkcijos įtaką gyvenimo kokybei ankstyvos PL metu, konstravome žingsninės tiesinės regresijos modelius, kur priklausomu kintamuoju laikėme PDQ39 skalės bendrą įvertį, o nepriklausomu – konkretų CANTAB testo rezultatą, laikydamiesi skyriuje 4.2.6 nurodytos metodikos.

5.8.1. Pažinimo funkcijų testų rezultatų ryšio su ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybe analizė.

Dėmesio selektyvumą atspindintis CRT testo ilgesnis vidutinis reakcijos į stimulą laikas buvo reikšmingai, bet silpnai susijęs su sunkesne PL sergančiųjų bendra gyvenimo kokybe (didesniu PDQ39 rezultatu, r=0,258, p=0,005), taip pat koreliavo ir su fizinio diskomforto (r=0,299, p=0,001), mobilumo (r=0.265, p=0,004), emocinės sveikatos (r=0,204, p=0,029),

stigmos vertinimo (r=0.204, p=0,029) rezultatais. Reikšmingos koreliacijos tarp CRT teisingų bandymų skaičiaus ir PDQ39 nenustatėme.

Dauguma greito regos stimulų apdorojimo RVP rodiklių reikšmingai koreliavo su bendra PDQ39 skalės balų suma, taip pat su mobilumo, kasdienės veiklos bei fizinio diskomforto domenų įverčiais. Kadangi dauguma RVP kintamųjų reikšmingai koreliavo ir su motorine būkle pagal UPLVS III, todėl, norėdami selektyviau įvertinti regos stimulų perdirbimo ir dėmesio pastovumo funkcijos įtaką gyvenimo kokybei, apskaičiavome dalinę RVP rezultatų koreliaciją su PDQ39 skalės įverčiu, įvedę kontrolinį kintamąjį (UPLVS III įvertį) ir tuo būdu atsižvelgdami į galimą motorinės būklės įtaką. Šios priklausomybės tyrimo rezultatai pateikti 5.8-1 lentelėje, nenurodant tų PDQ39 domenų, su kuriais jokie RVP rodikliai nekoreliavo. Motorinės būklės įtakos eliminavimas ryšio tarp RVP rezultatų ir gyvenimo kokybės iš esmės nepakeitė, tik šiek tiek susilpnino koreliaciją tarp RVPMelat ir PDQ39. Išliko RVPMelat dalinė koreliacija su PDQ39 fizinio diskomforto domenu (dalinės koreliacijos koeficientas r=0,325, p=0,001): ilgesnis vidutinis RVP latencijos laikas buvo susijęs su didesniu PDQ39 fizinio diskomforto domeno įverčiu. Padarėme išvadą, kad regimosios informacijos apdorojimo operatyvumo įtaka PL sergančiųjų gyvenimo kokybei susjusi su motorinės reakcijos greičiu, tačiau psichomotorinės reakcijos greitis yra savarankiškas gyvenimo kokybės veiksnys. Šios prielaidos tikrinimo rezultatai aptariami šiame skyriuje vėliau.

5.8-1 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų greito regimosios informacijos apdorojimo testo rodiklių ryšys su Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalės rezultatais įvertinus motorinės būklės, ESS, PFS, amžiaus ir mokymosi trukmės įtaką

		PDQ39	PDQ39 (1-10)	PDQ39 (11-16)	PDQ39 (27-29)	PDQ39 (37-39)
RVPMelat	r	0,114	0,106	0,064	0,038	**0,315***
	p	0,226	0,262	0,501	0,685	**0,001**
RVPprfal	r	0,064	**0,207***	**0,288***	**-0,194***	0,036
	p	0,499	**0,027**	**0,002**	**0,039**	0,701
RVPtocor	r	**-0,211***	**-0,342****	**-0,398****	-0,028	**-0,244***
	p	**0,024**	**0,000**	**0,000**	0,768	**0,009**
RVPprhit	r	-0,184º	**-0,261***	**-0,278***	-0,136	**-0,233***
	p	0,050	**0,005**	**0,003**	0,150	**0,013**
RVPtofal	r	0,045	0,182º	**0,240***	**-0,193***	0,020
	p	0,631	0,052	**0,010**	**0,040**	0,829
RVPtohit	r	-0,184º	**-0,262***	**-0,277***	-0,135	**-0,233***
	p	0,050	**0,005**	**0,003**	0,151	**0,012**
RVPtomis	r	**0,180***	**0,261***	**0,276***	0,131	**0,234***

	p	**0,005**	**0,005**	**0,003**	0,164	**0,012**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, RVP – greito regimosios informacijos apdorojimo testas, PDQ 39 - Parkinsono ligos gyvenimo kokybes skalės bendras įvertis, balais PDQ39 (1-10) – PDQ39 mobilumo domenas, balais, PDQ39 (11-16) – PDQ39 kasdienės veiklos domenas, balais, s, PDQ39 (27-29) – PDQ39 socialinės paramos domenas, balais, 37-39) – PDQ39 fizinio diskomforto domenas, balais, RVPMelat – RVP vidutinis latencijos laikas, RVPtocor - RVP teisingai atmestų sekų skaičius, RVPprhit – RVP teisingo atsakymo tikimybė, RVPtomis – RVP praleistų sekų skaičius, RVPtohit – RVP teisingai atpažintų sekų skaičius, RVPtofal – RVP bendras klaidingų signalų skaičius, RVPprfal – RVP klaidingo signalo tikimybė
*dalinė koreliacija, kai p<0,05, o kontroliuojamas kintamasis – UPLVS III įvertis
**dalinė koreliacija, kai p<0,001, o kontroliuojamas kintamasis – UPLVS III įvertis
º dalinės koreliacijos tendencija, kai kontroliuojamas kintamasis – UPLVS III įvertis

Dėmesio ir darbinės atminties apimties rodikliai buvo silpnai susiję su PDQ39 įverčiais. Nustatėme vienintelę reikšmingą koreliaciją tarp SSP teisingai atkartotos ilgiausios sekos narių skaičiaus ir PDQ39 kasdienės veiklos domeno (Spirmano rho=-0,326, p=0,000), o su bendru gyvenimo kokybės bei kitų domenų įverčiais nei SSPSpan, nei SSPMistatt nekoreliavo.

Planavimą ir sprendimų priėmimą vertinome OTS ir CGT testais. OTS testo ir PDQ39 ryšio tyrimo rezultatai pateikti 5.8-2 lentelėje, nurodant tik tuos domenus, su kuriais stebėti reikšmingi ryšiai. Visi sprendimų priėmimo ir planavimo funkciją apibūdinantys rodikliai vidutiniškai ir silpnai koreliavo su fizinio diskomforto domenu. Užduotis sprendimo bei planavimo veiksmų sulėtėjimas (OTSMelatco, OTSMelatch) buvo silpnai, tačiau reikšmingai susijęs su kasdienės veiklos įvertinimu, o ilgesnis OTSMelatco taip pat koreliavo ir su sunkesniu mobilumo bei bendru PDQ39 įverčiu. Pastebėta logiška koreliacija tarp mažesnio pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičiaus (OTSprofir) bei didesnio bandymų skaičiaus iki teisingo pasirinkimo (OTSMech) ir blogesnio kognityvinės funkcijos domeno įverčio. Nei vienas OTS rodiklis nekoreliavo su emocinės sveikatos, stigmos, bendravimo savivertės rezultatais.

5.8-2 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų OTS rodiklių ryšys su Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalės rezultatais

Kontroliniai kintamieji: ESS & PFS & Amžius & Mokymosi trukmė	**OTSMech**		**OTSMelatco**		**OTSMelatch**		**OTSprofir**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
PDQ39 bendras įvertis	0,155	0,097	**0,189**	**0,043**	0,169	0,071	-0,100	0,290
PDQ 39 mobilumo domenas	0,085	0,367	**0,228**	**0,014**	0,162	0,084	-0,039	0,677
PDQ 39 kasdienės veiklos domenas	0,005	0,961	**0,296****	**0,001**	**0,285****	**0,002**	0,028	0,763
PDQ 39 socialinės paramos domenas	**0,186***	**0,047**	0,108	0,251	0,110	0,244	-0,123	0,189
PDQ 39 kognityvinės būklės domenas	**0,309****	**0,001**	0,107	0,254	0,125	0,183	**-0,288****	**0,002**
PDQ 39 fizinio diskomforto domenas	**0,301****	**0,001**	**0,376****	**0,000**	**0,339****	**0,000**	**-0,227***	**0,015**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, PDQ 39 - Parkinsono ligos gyvenimo kokybes skalė, OTSMech – OTS vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatco – vidutinis laikas iki teisingo pasirinkimo, OTSMelatch – OTS vidutinis laikas iki paskutinio pasirinkimo, OTSprofir –OTS užduotys, išspręstos pirmu bandymu
*koreliacija, kai p<0,001

Emocingą, su riziką susijusį planavimą ir elgesio strategiją atspindinčio CGT rezultatų ryšio su gyvenimo kokybės rodikliais tyrimo duomenys pateikti 5.8-3 lentelėje. Su bendru gyvenimo kokybės įverčiu koreliavo tik sprendimų priėmimo kokybės koeficientas CGTqdema; jis koreliavo ir su mobilumo, kasdienės veiklos bei emocinės sveikatos domenų įverčiais. Didesnis delsimo koeficientas koreliavo su sunkesniu mobilumo ir fizinio diskomforto domenų įverčiu, ilgesnis svarstymo laikas buvo susijęs su kasdienės veiklos pablogėjimu. Rizikos vertinimas CGTriadj buvo susijęs su stigmos, socialinės paramos ir kognityviniu domenu, o rizikavimo koeficientas CGTritak (kaip ir lažybų sumos dalis CGTovpr) su socialinės paramos ir bendravimo domenais. Stiprių ryšių tarp elgesio strategijos ir planavimo funkcijų rodiklių ir ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybės nenustatėme.

5.8-3 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų CGT testo rodiklių ryšys su Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalės rezultatais

Kontroliniai kintamieji: ESS & PFS & Amžius & Mokymosi trukmė	**CGTdelav**	**CGTdelti**	**CGTovpr**	**CGTqdema**	**CGTriadj**	**CGTritak**
PDQ39 bendras įvertis	0,135 (p=0,158)	0,092 (p=0,336)	0,187 (p=0,050)	**0,230* (p=0,015)**	-0,087 (p=0,364)	0,171 (p=0,072)
PDQ 39 mobilumo domenas	**0,216* (p=0,023)**	-0,043 (p=0,657)	**0,190* (p=0,046)**	**0,374** (p=0,000)**	-0,104 (p=0,278)	0,170 (p=0,074)
PDQ 39 kasdienės veiklos domenas	0,090 (p=0,346)	**0,236* (p=0,013)**	0,128 (p=0,181)	**0,318** (p=0,001)**	-0,154 (p=0,106)	0,124 (p=0,193)
PDQ 39 emocinės sveikatos domenas	-0,048 (p=0,618)	0,134 (p=0,160)	-0,095 (p=0,320)	**0,194* (p=0,042)**	0,008 (p=0,937)	-0,115 (p=0,228)
PDQ 39 stigmos domenas	0,023 (p=0,811)	0,058 (p=0,542)	0,104 (p=0,275)	-0,042 (p=0,663)	**-0,190* (p=0,046)**	0,048 (p=0,620)
PDQ 39 socialinės paramos domenas	-0,071 (p=0,461)	0,177 (p=0,063)	**0,236* (p=0,013)**	-0,035 (p=0,714)	**0,207* (p=0,030)**	**0,221* (p=0,020)**
PDQ 39 kognityvinės būklės domenas	0,099 (p=0,303)	-0,006 (p=0,950)	0,156 (p=0,101)	**-0,233* (p=0,014)**	-0,051 (p=0,598)	0,186 (p=0,051)
PDQ 39 bendravimo domenas	0,060 (p=0,535)	0,095 (p=0,323)	**0,270** (p=0,004)**	0,017 (p=0,860)	0,051 (p=0,591)	**0,264** (p=0,005)**
PDQ 39 fizinio diskomforto domenas	**0,230* (p=0,015)**	-0,033 (p=0,735)	0,070 (p=0,464)	0,053 (p=0,583)	-0,033 (p=0,732)	0,106 (p=0,270)

Paaiškinimai: CGT – Kembridžo lošimo testas, PDQ39 – PL gyvenimo kokybės skalė, CGTdelav - CGT delsimo latencijos koeficientas, CGTdelti - CGT svarstymo laikas, ms, CGTovprb - CGT statoma turimos sumos dalis, CGTqdema - CGT sprendimų kokybės koeficientas, CGTriadj - CGT rizikos įvertinimo koeficientas, CGTritak - CGT rizikos koeficientas, *koreliacija, kai p<0,05, *koreliacija, kai p<0,01

Trumpalaikės atminties ir betarpiško išmokimo rodiklių ryšio su gyvenimo kokybės įverčiu pagal PDQ39 tyrimo rezultatai pateikiami 5.8-4 lentelėje. Reikšmingos koreliacijos tarp išmokimo gebėjimų ir bendro PDQ39 įverčio nenustatėme. Pastebėta ryšio tendencija: mažesnis užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius (p=0,055) ir įveikta žemesnė PAL stadija (p=0,056) labiau siejosi su blogesniu gyvenimo kokybės bendru įverčiu. Daugiau klaidų darė tiriamieji buvo labiau linkę pripažinti ligos stigmos poveikį. Mažesnis užduočių, atliktų pirmu bandymu, skaičius buvo susijęs su blogesne gyvenimo kokybe mobilumo, kasdienės veiklos ir fizinio diskomforto aspektu. Nepavyko išryškinti nuo mieguistumo, nuovargio, amžiaus, mokymosi trukmės nepriklausančių reikšmingų išmokimo rodiklių sąsajų su ankstyva PL sergančiųjų kognityvinės būklės, emocinės sveikatos, socialinės paramos ir bendravimo domenų įverčiais.

5.8-4 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų PAL testo rodiklių ryšys su Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalės rezultatais

Kontroliniai kintamieji: ESS& PFS & Amžius& Mokymosi trukmė		**PDQ39 bendras**	**PDQ39 mobilumas 1-10**	**PDQ39 kasdienė veikla 11-16**	**PDQ39 stigma 23-26**	**PDQ39 fizinis diskomfortas 37-39**
PAL įvykdytos stadijos, PALstage	r	-0,058	-0,053	-0,159	**0,254****	**-0,240***
	p	0,542	0,572	0,090	**0,006**	**0,010**
PAL stadijos, įvykdytos pirmu bandymu, PALstfir	r	-0,178	**-0,265****	**-0,263****	-0,040	-0,132
	p	0,056	**0,004**	**0,005**	0,669	0,159
PAL vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALmeer	r	-0,083	-0,022	0,120	**-0,373****	0,099
	p	0,378	0,813	0,200	**0,000**	0,294
PAL visos klaidos, PALtoerad	r	-0,055	0,002	0,144	**-0,360****	0,122
	p	0,558	0,986	0,125	**0,000**	0,195
PAL vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALmetr	r	-0,036	-0,020	0,111	**-0,284****	0,136
	p	0,700	0,831	0,237	**0,002**	0,147
PAL visi bandymai, PALtotrad	r	-0,029	0,003	0,156	**-0,330****	0,132
	p	0,755	0,975	0,095	**0,000**	0,159
PAL užduočių, teisingai atliktų pirmu bandymu, skaičius, PALfitrme	r	-0,180	**-0,255****	**-0,287****	0,027	**-0,248****
	p	0,055	**0,006**	**0,002**	0,773	**0,008**

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, PDQ 39 - Parkinsono ligos gyvenimo kokybes skalė, *koreliacija, kai p<0,05, **koreliacija, kai p<0,01

Erdvinės darbinės atminties SWM rodiklių ryšio su gyvenimo kokybės įverčiu pagal PDQ39 tyrimo rezultatai pateikiami 5.8-5 lentelėje, paryškinus statistiškai reikšmingus duomenis. SWMtoer, SWMbeer, SWMstrat, SWMmtfi8 neigiamai koreliavo su emocinės sveikatos domenu. SWM strategija neigiamai koreliavo su bendravimo, stigmos ir emocinės sveikatos domenų įverčiais. Tik vienas rodiklis silpnai koreliavo su bendru PDQ39 rezultatu, - tai

SWMmtfi8. Darbinės erdvinės atminties testo rodikliai ankstyvos PL metu nebuvo susiję su pacientų kasdienės veiklos, kognityvinio bei fizinio diskomforto domenų įverčiais.

5.8-5 lentelė. Ankstyva PL sergančiųjų SWM testo rodiklių ryšys su Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalės rezultatais

Kontroliniai kintamieji: ESS & PFS & Amžius & Mokymosi trukmė		PDQ39 bendras įvertis	PDQ 39 mobilumo domenas	PDQ 39 emocinės sveikatos domenas	PDQ 39 stigmos domenas	PDQ 39 socialinės paramos domenas	PDQ 39 bendravimo domenas
SWMbeer	r	-0,108	0,025	**-0,373**	-0,180	-0,121	-0,173
	p	0,259	0,797	**0,000**	0,059	0,205	0,069
SWMdoer	r	-0,059	0,078	-0,129	**-0,200**	-0,082	-0,100
	p	0,535	0,415	0,176	**0,035**	0,393	0,295
SWMmtfi8	r	**-0,211**	**-0,236**	**-0,265**	**-0,220**	**-0,201**	-0,063
	p	**0,026**	**0,013**	**0,005**	**0,020**	**0,034**	0,513
SWMstrat	r	-0,186	-0,062	**-0,302**	**-0,257**	-0,125	**-0,295**
	p	0,050	0,518	**0,001**	**0,006**	0,193	**0,002**
SWMtoer	r	-0,101	0,045	**-0,367**	-0,176	-0,102	-0,175
	p	0,291	0,637	**0,000**	0,064	0,286	0,066
SWMwer	r	-0,016	0,138	-0,079	-0,125	0,019	-0,082
	p	0,870	0,148	0,409	0,190	0,841	0,392

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, PDQ 39 - Parkinsono ligos gyvenimo kokybes skalė, r – Spirmano koreliacijos koeficientas, SWMbeer – SWM testo tarpinių klaidų skaičius, SWMdoer – SWM testo dvigubų klaidų skaičius, SWMmtfi – SWM testo vidutinis laikas iki pirmo atsako, , SWMstrat – SWM testo strategija, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMwer – SWM testo vidinių klaidų skaičius

Regimosios erdvinės orientacijos rodiklių ryšys su PL sergančiųjų gyvenimo kokybe taip pat nebuvo stiprus. Nustatėme reikšmingą, bet silpną koreliaciją tarp SRMconum ir PDQ39 bendro įverčio (r=-0,238, p=0,010), mobilumo (r=-0,238, p=0,011), kasdienės veiklos (r=-0,331, p=0,000), bendravimo (r=-0,208, p=0,025) ir fizinio diskomforto (-0,374, p=0,000) domenų: asmenys, kurių erdvinės darbinės atminties pajėgumas buvo blogesnis, nepaisant amžiaus, mokymosi trukmės, nuovargio ir mieguistumo, buvo linkę šiek tiek blogiau vertinti savo gyvenimo kokybę apskritai, taip pat ir mobilumo, fizinių apribojimų, bendravimo bei kasdienės veiklos požiūriu. Ilgesnis vidutinis užduoties atlikimo greitis SRMmecol silpnai koreliavo su gyvenimo kokybės bendravimo domeno pablogėjimu (r=0,196, p=0,035), o su mobilumu bei fiziniu diskomfortu nekoreliavo. Nepavyko nustatyti erdvinės atminties tyrimo rezultatų ryšio su kognityvinės būklės domeno balų suma.

Semantinės atminties ir įvardinimo rodiklių ryšys su PL sergančiųjų gyvenimo kokybe. Didesnis teisingai įvardintų objektų skaičius buvo reikšmingai susijęs su subjektyviai blogiau

vertinamu bendravimu (r=-0.245, p=0,010) ir fiziniu diskomfortu (r=-0,332, p=0,001), tačiau su kitais gyvenimo kokybės domenais nekoreliavo.

Pažinimo funkcijų įtaka ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybei. Kaip nurodyta 5.8. skyriaus pradžioje, norėdami nustatyti konkrečios kognityvinės funkcijos svarbą gyvenimo kokybei ankstyvos PL metu, konstravome tiesinės regresijos modelius ir lyginome PL ir kontrolinės grupės rezultatus. Pažinimo funkcijos kriterijaus galią daryti poveikį gyvenimo kokybei nustatėme pagal standartizuotą BETA koeficientą ir jo reikšmingumo lygmenį p (kaip>0,05), o prognozuojamą poveikio laipsnį – pagal determinacijos koeficientą R^2.

PL sergančiųjų grupėje stipriausiai su gyvenimo kokybe buvo susijusi semantinė atmintis, objektų atpažinimo ir įvardinimo funkcija (GNTtoco, Beta=-0,446, p=0,000) ir įtakos laipsnis prognozuojamosios gyvenimo kokybės verčių dispersijai buvo gana didelis (GNTtoco R^2=0,199, – 19,9% prognozuojamos gyvenimo kokybės vertės).

Greito regimosios informacijos apdorojimo latencijos laiko ryšį su PL sergančiųjų gyvenimo kokybe aprašėme nagrinėdami koreliacinės analizės rezultatus, - tuo metu suformulavome prielaidą, kad dėmesio selektyvumo ir pašalinių stimulų blokavimo sutrikimas galėtų turėti savarankišką įtaką gyvenimo kokybei. Šią prielaidą pagrindė gautieji regresinės analizės rezultatai: nustatėme, kad vizualinio dėmesio sutelktumas ir pastovumas buvo reikšmingai susiję su gyvenimo kokybe PL metu (RVPprhit, Beta=-0,242, p=0,009), nors prognozuojamas įtakos laipsnis buvo nedidelis - determinacijos koeficientas PDQ39/RVPprhit R^2=0,058. Taip pat nustatėme, kad erdvinė regos orientacija buvo reikšmingai susijusi su gyvenimo kokybe PL metu (SRMtoco Beta=-0,242, p=0,009; determinacijos koeficientai PDQ39/SRMnumco R^2=0,067). Reikšmingai gyvenimo kokybę veikė ir PL sergančiųjų išmokimo (PALstage Beta=-0,235, p=0,011; PDQ39/PALstage R^2=0,055) bei loginių sprendimų priėmimo gebėjimus demonstruojantys rodikliai (CGTovpr Beta=-0,264, p=0,004, PDQ39/CGTovpr R^2=0,070).

Vykdomosios funkcijos rizikos įvertinimo ir rizikavimo koeficientų pavidalu taip pat buvo reikšmingos gyvenimo kokybei, tik selektyvi prognostinė kiekvieno rodiklio vertė nebuvo didelė: CGTriadj: Beta=-0,237, p=0,011, PDQ39/CGTriadj R^2=0,056; CGTritak: Beta=0,250, p=0,007, PDQ39/CGTritak R^2=0,062.

Kontrolinių asmenų grupės rezultatų analizė parodė, kad didžiausią įtaką gyvenimo kokybei turi psichomotorinių reakcijų greitį – CRTMelat (Beta=0,469, p=0,002, PDQ39/CRTMelat R^2=0,212),), dėmesio pastovumą atspindintis RVPprfal (Beta=-0,329, p=0,034, PDQ39/RVPprfal R^2=0,108) ir rizikos vertinimo strategiją (CGTriadj Beta=-0,366, p=0,017, PDQ39/CGTriadj R^2=0,134) atspindintys kintamieji. Išmokimą ir darbinę atmintį vertinančio

testo rezultatai šiek tiek viršijo darbe naudojamą reikšmingumo lygmenį - (PALstfir Beta=-0,301, p=0,052, PDQ39/PALstage R^2=0,091).

Kiekvienam svarbiausiam CANTAB baterijos testui, atrinkę jo rodiklius pagal duomenų pasiskirstymo normalumą, sudarėme tiesinės regresijos lygtį, kur įtaka gyvenimo kokybei pagal PDQ39 buvo vertinama pagal šią formulę:

Prognozuojamas gyvenimo kokybės įvertis pagal PDQ39: $PDQ39=B^o+B^1x^1$

kur B^o – regresijos lygties laisvojo nario koeficientas, B^1 - regresoriaus koeficientas, o x^1 - regresoriaus vertė. Ši lygtis nurodo, kad vienu vienetu pasikeitusi regresoriaus vertė pakeistų PDQ39 vertę B^o+B^1, kai laisvojo nario vertė išlieka 95% pasikliovimo intervale.

PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų regresijos lygtys, nusakančios gyvenimo kokybės ir pažinimo funkcijų rezultatų ryšius, atrinkus tik reikšmingus modelius, pateikiamos 5.8-6 lentelėje pagal determinacijos koeficiento vertę. Remiantis kompiuterizuotų testų rezultatais, PL sergančiųjų pažinimo funkcijų ryšiui su gyvenimo kokybe nusakyti sudarėme 8 lygtis, o kontrolinių asmenų pavyko sudaryti tik 3, nes kiti regresoriai nebuvo reikšmingi.

5.8-6 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios pažinimo funkcijų ryšius su gyvenimo kokybe PL ir kontrolinių asmenų grupėse.

Ankstyva PL sergantieji (N=115)		**Kontroliniai tiriamieji (N=42)**	
PDQ39=	**R^2**	**PDQ39=**	**R^2**
83,756-2,013x**GNTtoco**	0,199	0,058x**CRTMecolat**-3,403	0,212
14,131+48,165x**CGTovpr**	0,070	17,029-4,439X**CGTriadj**	0,134
109,171-4,423x**SRMNumco**	0,067	15,486+435,675x**RVPprfal**	0,108
15,968+42,459x**CGTritak**	0,062		
51,926-23,130x**RVPprhit**	0,058		
23,101+0,005x**CGTdelti**	0,057		
45,246-9,935x**CGTriadj**	0,056		
51,926-23,130x**PALstage**	0,055		

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, N – skaičius, PDQ39 – PL gyvenimo kokybės vertinimo skalė, R^2 - determinacijos koeficientas, GNTtoco – laipsniško įvardinimo testo teisingi atsakymai, CGTovpr – Kembridžo lošimo testo statomos sumos dalis, SRMNumco – erdvinės regimosios atminties testo teisingi atsakymai, CGTritak – CGT rizikavimo koeficientas, RVPprhit – greito regos stimulų apdorojimo testo teisingo atsakymo tikimybė, CGTdelti – CGT svarstymo laikas, CGTriadj – CGT rizikos įvertinimo koeficientas, PALstage – porinių asociacijų išmokimo testo stadija, CRTMecolat – pasirinkimo reakcijos laiko testo vidutinis atsako į stimulą laikas, RVPprfal – RVP klaidingo avarinio signalo tikimybė

Vertindami sudarytas regresijos lygtis, galime teigti, kad ankstyva PL sergančiųjų geresnis įvardinimo rodiklis GNTtoco bendrą gyvenimo kokybės įvertį mažina, t.y., susijęs su geresne gyvenimo kokybe. Didesnis CGTovpr, atspindintis blogesnę savikontrolę, taip pat didesnis CGTritak, susijęs su didesniu polinkiu rizikingai elgtis, ir ilgesnis loginių sprendimų latencijos laikas CGTdelti didina PDQ39 įvertį, taigi, gyvenimo kokybę blogina.

PDQ39 įvertis mažėja, kai nustatomas didesnis dėmesio koncentraciją atspindintis RVPtohit, geresnį išmokimo gebėjimą rodanti aukštesnė PAL stadija, geresnis optimalios elgesio strategijos rodiklis - rizikos vertinimo koeficientas CGTriadj. Kontrolinės grupės tiriamųjų gyvenimo kokybė priklausė nuo pasirinkimo reakcijos laiko (ilgesnis CRTMecolat susijęs su blogesne gyvenimo kokybe), nuo rizikos vertinimo kokybės (didesnis CGTriadj įvertis) ir sutrikusio dėmesio pastovumo – silpnesnės pašalinių regos stimulų kontrolės (didesniu RVPprfal įverčiu). Erdvinė regimoji orientacija, semantinės atminties bei vykdomųjų funkcijų rodikliai pasirodo esą svarbesni veiksniai PL pacientų gyvenimo kokybei negu asmenų, kurie neserga PL, gyvenimo kokybei.

Taigi, remiantis gautais rezultatais galima teigti, kad semantinė atmintis, elgesio strategija (impulsų kontrolės, pasirinkimo rizikingų situacijų metu bei loginių sprendimų priėmimo kokybė) ir vizualinė erdvinė orientacija buvo specifiniai reikšmingi kognityviniai gyvenimo kokybės veiksniai ankstyva PL be demencijos sergančiųjų grupėje. Psichomotorinių reakcijų greitis buvo svarbus kontrolinių asmenų gyvenimo kokybei. Abiejų grupių gyvenimo kokybės įverčiui pagal PDQ39 reikšmingą įtaką turėjo dėmesio selektyvumas bei pastovumas ir rizikos vertinimo strategija.

5.8.2. Kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatų prognostinė vertė ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų gyvenimo kokybei

Norėdami įvertinti pažinimo funkcijų prognostinę įtaką gyvenimo kokybei PL metu ir atsižvelgti į kitus aktualius klinikinius bei demografinius rodiklius, 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 cm² bei svarbiausius CANTAB testų rezultatus. Kokybinius kintamuosius perkodavome taip: dopaminerginį gydymą, obstipacijas, nikturiją, juodosios medžiagos plotą >0,2 cm² - 0 – nėra, 1 – yra; lytį - 0 – vyras, 1 – moteris; PL motorinių simptomų lateralizaciją: 0 – vienpusė, 1 – generalizuota; PL stadiją pagal Hoehn-Yahr: 1.0 st =1, 1.5 st.=2, 2.0 st.=3. Kintamasis trauktas į modelį, jei jo reikšmingumą nusakanti p vertė neviršijo 0,05. Modeliuojant žingsninės atrankos metodu iš kintamųjų, kurie buvo pasirinkti pagal prognostinę galią pasirinkti, liko 37 rodikliai.

Kadangi tiesinės regresijos modeliavimo tikslas buvo išsiaiškinti pažinimo funkcijų, įvertintų kompiuterizuotais testais, įtaką gyvenimo kokybei, o ne ištirti visus ankstyva PL sergančiųjų asmenų gyvenimo kokybės veiksnius, šiame darbe pateikiame reikšmingą modelį, į kurį įtraukti svarbiausi kompiuterizuotų kognityvinių testų kintamieji ir PL sunkumą apibūdinantys įprasti klinikiniai rodikliai. Maksimalus determinacijos koeficientas (R=1,00) pasiektas, sudarius modelį iš 28 kintamųjų. HAD skalės įvertis turėjo didžiausią savarankišką įtaką PDQ39 bendrai gyvenimo kokybei (R=0,707). Iš kompiuterizuotų CANTAB testų tiksliausiai gyvenimo kokybę prognozavo erdvinės darbinės atminties, išmokimo ir sprendimų priėmimo funkcijas atspindintys testų rodikliai. Modelį papildžius SRM teisingų atsakymų skaičiumi, PAL įveikta stadija, PL stadija, sensoriniais su PL susijusiais simptomais ir SWM testo strategijos koeficientu, regresijos apibrėžtumo koeficientas R^2=0,908 (koreguotas daugialypės regresijos apibrėžtumo koeficientas lygus 0,814). Įprasti PL sunkumo kriterijai (UPLVS, UPLVS III poskalės įvertis) net nepateko į modelį, nes jų determinacijos koeficientas buvo mažesnis negu įtrauktųjų kriterijų, o didėjant modelio sudedamųjų kintamųjų skaičiui, išaugo multikolinearumas. Ankstyvos PL metu iš visų įprastų klinikinių PL sunkumo kriterijų didesnę įtaką gyvenimo kokybei turėjo PL stadija, atskiri tremoro, rigidiškumo, bradikinezijos įverčiai, taip pat sensoriniai simptomai, obstipacijos, PL trukmė nuo simptomų atsiradimo, vartojamas dopaminerginis gydymas, bet dėl multikolinearumo ir remiantis statistiniu reikšmingumu, rigidiškumo ir bradikinezijos įverčių teko atsisakyti. Mieguistumas pagal ESS ir miego kokybė, įvertinta PDSS skale, taip pat pateko į modelį kaip reikšmingi faktoriai prognozuojant gyvenimo kokybę. Įtraukus transkranijinės sonografijos būdu nustatytą juodosios medžiagos padidinto echogeniškumo ploto slenkstinę vertę >0,2cm², modelio determinacijos koeficientas pasiekė 99,8%, o, papildžius jį nuovargio įverčiu pagal PFS, koeficiento vertė tapo lygi 1,00. Tokie kintamieji kaip juodosios medžiagos padidėjusio ultragarsinio intensyvumo vidutinis plotas, amžius, lytis, PL motorinių simptomų lateralizacija modelio vertės nebepadidino, - taip pat kaip CANTAB testų rodikliai, atspindintys planavimo funkciją bei elgesio strategiją (CGTqdema, CGTritak), semantinę atmintį (GNTtoco) bei psichomotorinių reakcijų greitį (SWMmlar6, OTSMecol).

Pašalinus multikolinearius regresorius, remiantis turimais ankstesniuose skyriuose išdėstytais ryšio tarp CANTAB testų rodiklių ir PL sunkumo bei tarpusavio rodiklių analizės duomenimis, palikta 12 nepriklausomų kintamųjų: HAD skalės bendras įvertis (skaitine balų išraiška), SRM teisingi atsakymai, SRMnumco, PAL pasiekta stadija, PALStage, PL stadija pagal Hoehn-Yahr (1.0 st =1, 1.5 st.=2, 2.0 st.=3), sensoriniai simptomai, siejami su PL

(UPLVS 17+2, skaitine balų išraiška nuo 0 iki 6), erdvinės darbinės atminties testo strategija, SWMstrat, Kembridžo lošimo testo rizikos įvertinimo koeficientas CGTriadj, SSP ilgiausia teisingai atkartota seka, SSPSpan, Kembridžo lošimo testo impulsų kontrolės rodiklis, CGTovpr, tremoras (UPLVS 20, balais), mokymosi trukmė, metais, vartojamas dopaminerginis gydymas (ne=0, taip=1).

Iš šių regresorių buvo sudarytas galutinis stabilus modelis, kuris pateikiamas 5.8-7 lentelėje regresijos lygties koeficientų pavidalu.

5.8-7 lentelė. PL sergančiųjų gyvenimo kokybės prognozavimo modelis, atsižvelgiant į pažinimo funkcijų kompiuterizuoto ištyrimo rezultatus

Modelis	Regresijos lygties koeficientai		Standartizuotieji koeficientai	Stebėta Stjudento statistikos reikšmė	P reikšmė	95% pasikliovimo intervalas koeficientui B	
	B	Standartinė paklaida	Beta			Apatinis rėžis	Viršutinis rėžis
Laisvasis narys	142,315	15,832		32,884	**0,005**	127,180	167,223
HAD bendras	**2,469**	0,108	0,790	22,820	**0,000**	2,254	2,684
SRMNumco	**-5,697**	0,557	-0,372	-10,235	**0,000**	-6,803	-4,592
PALStage	**-9,351**	1,058	-0,297	-8,842	**0,000**	-11,452	-7,251
PL stadija H-Y	**11,588**	0,758	0,453	15,286	**0,000**	10,083	13,093
Sensoriniai simptomai (UPLVS 17+2)	**3,440**	0,417	0,248	8,245	**0,000**	2,612	4,269
SWMstrat	**0,503**	0,088	0,168	5,734	**0,000**	0,329	0,677
CGTriadj	**-8,540**	1,095	-0,227	-7,801	**0,000**	-10,714	-6,366
SSPSpan	**-1,900**	0,183	-0,314	-10,359	**0,000**	-2,265	-1,536
CGTovpr	**39,130**	5,739	0,242	6,818	**0,000**	27,733	50,527
Tremoras (UPLVS 20)	**4,612**	0,664	0,194	6,943	**0,000**	3,293	5,931
Išsilavinimas, metais	**-2,014**	0,346	-0,179	-5,826	**0,000**	2,700	1,327
Dopaminerginis gydymas (01)	**-6,275**	1,593	-0,134	-3,940	**0,000**	-9,438	-3,112

Paaiškinimai: PL – Parkinsono liga, HY – PL stadija pagal Hoehn-Yahr, VIF – vidinis dispersijos faktorius, UPLVS – Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė, PALstage – PAL testo pasiekta stadija, SSPSpan – SSP ilgiausia teisingai atkartota seka, SRMNumco – SRM teisingų atsakymų skaičius, SWMstrat – SWM strategija, CGT riadj – CGT testo rizikos vertinimo koeficientas, CGTovpr – CGT statomo sumos dalis

Taigi, galutinį gyvenimo kokybės pagal PDQ39 prognozavimo modelį, vertinant kompiuterizuotų pažinimo funkcijų testų rezultatus, aprašo ši lygtis:

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

Patikrinę modelio kokybės charakteristikas, nustatėme, kad sudarytojo modelio dispersijos mažėjimo indeksas VIF<4 (tolerancija pakankama prognozei – 0,473-0,799), Kuko matas 0,30±0,05 (0,15-0,65), standartizuotų liekamųjų paklaidų grafikai rodo, kad modelio normalumo ir homoskedastiškumo prielaidos tenkinamos. Voldo kriterijus rodo, kad visi regresoriai yra statistiškai reikšmingi. Taigi, modelio kokybė gera. Modelio daugialypės regresijos apibrėžtumo koeficientas R^2=0,942 (koreguotas R^2=0,934), t.y., modelis paaiškina iki 93,4% konkrečios imties ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybės įverčio dispersijos.
Ši lygtis nurodo, kad vienu vienetu pasikeitusi kiekvieno regresoriaus vertė pakeistų PDQ39 vertę B^1, kai laisvojo nario vertė išlieka 95% pasikliovimo intervale, o regresijos koeficiento ženklas nurodo pokyčio kryptį: HAD padidėjimas 1 balu – 2,469 balo padidintų PDQ39 bendrą įvertį; SRMNumco padidėjimas 1 vienetu PDQ39 sumažintų 5,697 balo; PAL stadijos padidėjimas vienu vienetu PDQ39 sumažintų 9,351 balo; PL stadijos pagal Hoehn ir Yahr (atsižvelgiant į perkodavimą, kai 1.0 st =1, 1.5 st.=2, 2.0 st.=3) padidėjimas 1 vienetu PDQ39 sumažintų 11,588 balo; sensorinių simptomų įverčio pagal UPLVS 17+2 padidėjimas 1 vienetu PDQ39 sumažintų 3,440 balo; SWMstrat padidėjimas 1 vienetu PDQ39 padidintų 0,503 balo; CGTriadj padidėjimas 1 vienetu sumažintų PDQ39 8,450 balo, SSPSpan padidėjimas 1 vienetu sumažintų PDQ39 1,900 balo, CGTovpr padidėjimas 1 vienetu PDQ39 padidintų 39,130 balo, UPLVS 20 padidėjimas 1 vienetu PDQ39 padidintų 4,612 balo, mokymosi trukmės padidėjimas 1 vienetu PDQ39 sumažintų 2,014 balo, vartojamas dopaminerginis gydymas PDQ39 padidintų 6,257 balo, nevartojant dopaminerginių vaistų PDQ39 įvertis nesikeistų. Regresijos lygties koeficientai galioja šiame tyrime stebėtų regresorių pataisytų prognozinių verčių kitimo ribose (jos nurodytos 5.8-8.lentelėje). Regresijos koeficientų tarpusavyje tiesiogiai palyginti negalime, nes absoliučios regresorių verčių kitimo ribos taip pat skirtingos: HAD bendras įvertis gali kisti nuo 0 iki 42, SRMConum nuo 0 iki 20, nuo 0 iki 1, SWM strategija – nuo 0 iki 56, PAL stadija kinta nuo 0 iki 8, PL stadija pagal Hoehn ir Yahr nuo 1 iki 5 (neatsižvelgiant į perkodavimą mūsų tyrimo

metu), sensorinių simptomų įvertis pagal UPLVS 17+2 – nuo 0 iki 6, UPLVS 20 nuo 0 iki 16 balų, SSPSpan nuo 2 iki 9, CGTriadj – skaitinis pokytis nuo 0 iki 1, ir CGTovpr - santykinis dydis, dešimtainės sistemos trupmena (iki 1), kurią galima paversti procentine išraiška.

5.8.—8 lentelė. Gyvenimo kokybės modelio pataisytos prognozinės kintamųjų vertės, remiantis šio tyrimo rezultatais

	Mokymosi trukmė, metais	(UPLVS 17+2), balai	(UPLVS 20), balai	HAD, balai	PAL Stage	SSP Span	SRM Numco	SWM strat	CGT riadj	CGT ovpr
N	157	157	157	157	157	157	157	157	157	157
Vidurkis	15,26	1,82	1,10	10,84	7,72	5,07	16,04	34,24	0,43	0,54
Mediana	16,00	2,00	1,00	9,00	8,00	5,00	16,00	34,00	0,42	0,53
Standartinis nuokrypis	1,96	0,27	1,08	7,68	0,67	1,80	1,48	7,06	0,66	0,14
Mažiausia vertė	7,00	0,00	0,00	0,00	6,00	2,00	12,00	0,00	0,00	0,27
Didžiausia vertė	18,00	6,00	4,00	31,00	8,00	9,00	18,00	47,00	2,48	0,94

Paaiškinimai: N – skaičius, UPLVS – Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, HAD – ligoninės nerimo ir depresijos skalė, PALstage – PAL testo pasiekta stadija, SSPSpan – SSP ilgiausia teisingai atkartota seka, SRMNumco – SRM teisingų atsakymų skaičius, SWMstrat – SWM strategija, CGT riadj – CGT testo rizikos vertinimo koeficientas, CGTovpr – CGT statomo sumos dalis

Pateiksime praktinį pavyzdį. Pavyzdžiui, visi PL sergančiojo rodikliai atitinka mūsų tyrime gautų

pacientų grupės verčių vidurkius: HAD=13, SRMNumco=15, PALstage=7,6, PL stadija 1.5 (perkodavimo įvertis =2), sensoriniai simptomai UPLVS (17+2)=2, SSPSpan=4,41, SWMstrat=34, CGTriadj=0,55, tremoras pagal UPLVS 20=1,2, CGTovpr=0,53, mokymosi trukmė 15 m., o dopaminerginio gydymo ligonis nevartoja, tai, remdamiesi šios lygties nusakytais kintamųjų tarpusavio ryšiais, 95% tikslumu galime prognozuoti, kad PDQ39 gyvenimo kokybės skalės bendras įvertis bus 42,237.

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 (=0) = 42,237.

Jei pacientas vartoja dopaminerginių vaistų, tai rezultatas būtų 42,237-6,257=35,980. Gauti rezultatai atitinka mūsų tyrimo metu gautas vidutines gyvenimo kokybės įverčių reikšmes.

Taigi, remiantis mūsų tyrimo rezultatais, su ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybės pagal PDQ39 bendro įverčio padidėjimu (gyvenimo kokybės pablogėjimu) stipriausiai susijęs HAD įverčio padidėjimas, mažesnis erdvinės regimosios atminties teisingų atsakymų skaičius SRMNumco, mažesnis išmokimo rodiklis PALstage, sunkesnė PL stadija pagal Hoehn-Yahr,

didesnis sensorinių simptomų įvertis (UPLVS 17+2), blogesnė erdvinės darbinės atminties strategija SWMstrat ir rizikos vertinimo rodiklis CGTriadj, mažesnė erdvinio dėmesio apimtis SSPSpan, blogesnis impulsų kontrolės rodiklis CGTovpr, didesnis tremoro įvertis pagal UPLVS 20, o bendrą gyvenimo kokybės pagal PDQ39 įvertį mažina (gyvenimo kokybę gerina) ilgesnė mokymosi trukmė ir 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.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

Vykdydami darbo pradžioje iškeltus uždavinius, atlikome įvairiapusišką ankstyva PL sergančiųjų asmenų pažinimo funkcijų tyrimą. Manome, kad šis tyrimas atspindi jų pažinimo funkcijų profilį. Tyrime dalyvavo tik tie ligoniai, kuriems buvo diagnozuota 1,0-2,0 stadijos liga pagal Hoehn-Yahr, daugiau nei pusei diagnozuoti motoriniai simptomai vienoje kūno pusėje. Dažniausiai mokslinių tyrimų metu ankstyva laikoma 1,0-2,5 stadijos PL, t.y., būklė, kol dar nėra akivaizdžių posturalinės funkcijos kontrolės sutrikimo požymių, tačiau kai kuriuose tyrimuose ankstyvai ligai priskiriama ir 3,0 stadijos PL. [63].

Nedaug autorių nagrinėja vienpusės PL metu atsirandančius pažinimo sutrikimus. Kadangi Hoehn-Yahr stadijų skalė atsižvelgia tik į motorinius simptomus, kuriuos ligos klinikinės evoliucijos metu gerokai pralenkia jutiminiai, miego, nuotaikos, autonominės funkcijos sutrikimo ir kiti nemotoriniai simptomai, todėl įprastas ankstyvos PL kriterijus, ypač kognityviniuose tyrimuose, yra amžius. Mūsų tyrime dalyvavusių ankstyva PL be demencijos sergančių asmenų vidutinis amžius – 54,57±9,97 metai, 75,6% sudarė aktyvaus, darbingo amžiaus asmenys. Ankstyvos ligos populiacijų studijose pacientai dažnai būna vyresni – vidutinis naujai diagnozuota PL sergančių amžius svyruoja 56-68 m. [63,152,186], o vidutinis amžius pažinimo funkcijų tyrimo metu kai kur viršija 70 m. [7]. Dauguma autorių nurodo, kad vyresnis amžius ligos pradžioje yra savarankiškas PL sergančiųjų kognityvinės būklės blogėjimo rizikos faktorius, todėl eksperimentiniuose arba atvejo/kontrolės tyrimuose pastaraisiais metais neretai aiškiai apibrėžiama viršutinė amžiaus riba, dažniausiai nurodant 70-75 m. [186], o kartais ir apatinė riba, kai į tyrimą neįtraukiama jaunesnių nei 30-40 m.

asmenų. Todėl, planuodami atvejo/kontrolės tyrimą, mes taip pat suformulavome griežtus atrankos kriterijus, nes norėjome ištirti ankstyviausioje, kliniškai apčiuopiamoje ligos stadijoje išsivystančius pažinimo sutrikimus, kuriuos būtų galima nustatyti itin jautriais kompiuterizuotais testais ir vėliau monitoruoti. Taigi, į šį tyrimą neįtraukėme asmenų, jaunesnių nei 30 m. ir vyresnių nei 70 m. amžiaus. Nors tokiu būdu suformuotos imties ypatumai nėra būdingi populiacinei studijai, bet manome, kad ši tiriamųjų grupė geriau atspindi su PL susijusius specifinius subtilius kognityvinius procesus, nes su amžiumi susijusio pažinimo funkcijų silpnėjimo poveikis šiuo atveju mažesnis. Mums teko pasvarstyti apie amžiaus įtaką kognityvinėms funkcijoms, lyginant vaistų vartojančių ir nevartojančių asmenų grupes. Nei vienas iš pacientų, pradėjusių vartoti vaistų PL gydyti, nebuvo vyresnis nei 66 m., tuo tarpu 12 negydytų pacientų buvo 67-69 m. amžiaus. 9 asmenys, kurie vartojo vaistų PL gydyti, buvo jaunesni nei 40 m., o negydytų asmenų apatinė amžiaus riba ir buvo 40 m. Tokie skirtumai tarp pogrupių atsitiktiniai, ir, tikėtina, yra susiję su didesniu vyresnio amžiaus žmonių sergamumu PL, kai, ligai debiutuojant vienpusiais simptomais, pacientai ilgiau delsia prieš kreipdamiesi pagalbos. Taigi, įvertinę šį atsitiktinį demografinį skirtumą, vaistų vartojančių ir nevartojančių pacientų pogrupių rezultatus analizavome, atlikę imčių sulyginimą amžiui.

Mūsų tyrime dalyvavusių asmenų funkcinė būklė pagal įprastą vertinimą UPLVS pagalba buvo nesunki (15,98±9,82 balo iš 206 galimų). CAMPAIGN tyrime ankstyvos PL grupės vidutinis UPLVS bendras įvertis yra 25,9 balo, – tai atitinka mūsų ankstyvos generalizuotos PL pogrupio įvertį [7,25,218,251]. 2013 m. pabaigoje paskelbtame JAV atliktame B. Hanna-Plady su kolegomis [186] ankstyvos ligos tyrime bendras vidutinis UPLVS įvertis – 30,5 balo, tuo pačiu metu pasirodžiusiame H.C.V.Pfeiffer su bendraautoriais [63] atrinktų pacientų – 36,5 balo. Šiuose tyrimuose daugiau nei pusei pacientų buvo diagnozuota 2,0 stadijos ir sunkesnė PL, o mūsų tyrime vyrauja sergantieji vienpuse liga. Dauguma autorių pastaraisiais metais pabrėžia, jog ankstyvos ligos metu nėra griežto proporcingumo tarp tikros ligos naštos ir funkcinės būklės pagal UPLVS, nes pastarosios skalės įvertis daugiausia grindžiamas motorinių simptomų sunkumu [17,152]. Mūsų darbo rezultatai šią nuomonę patvirtina: UPLVS bendras įvertis buvo nedidelis, o subjektyviai apibūdinta gyvenimo kokybė blogesnė nei kontrolinių asmenų.

Svarbu dar ir tai, kad UPLVS I poskalės, atspindinčios protavimą, elgesį, nuotaiką, daugumos pacientų (74,8%) įvertis buvo 0 balų, nors, tikslingai teiraujantis, atmintimi skundėsi daugiau nei trečdalis pacientų. Kadangi įvairūs autoriai nurodo UPLVS I poskalės nespecifiškumą pažinimo funkcijoms ir nuotaikos įverčiui, PJSA darbo grupė pasiūlė pataisytą UPLVS skalę,

kurią reikėtų papildyti 2012 m. nuorodose rekomenduotomis globalinio kognityvinio vertinimo skalėmis, tačiau kol kas vyksta tolesnis skalių bei kriterijų tinkamumo tyrimas [255]. Padarėme išvadą, kad subjektyvūs pacientų skundai ankstyvos PL metu labiau susiję su tikra pažinimo funkcijų būkle nei UPLVS I poskalės įverčiu.

Mūsų tyrimo pacientai buvo visiškai savarankiški – tai vienas iš pagrindinių, kognityvinio ištyrimo rezultatams paralelinių kriterijų, liudijančių, kad šie asmenys nesirgo demencija. Kasdienės veiklos pablogėjimą pacientai siejo ne tik su klasikiniais motorinės PL simptomais (tremoru, pasikeitusia rašysena), tačiau ir su jutiminiu diskomfortu. Šį reiškinį pastaraisiais metais pabrėžia įvairūs autoriai [45,111,130,165], tiriantys ankstyva PL sergančiuosius, kurie nurodo, kad hiposmija ar anosmija, dažnai subjektyviai vertinama kartu su skonio pakitimais, bei obstipacijos būdingos iki 90% sergančiųjų PL. Šio darbo metu nustatytas didelis uoslės sutrikimo (87,8%) bei obstipacijų (85,2%) dažnis PL sergančiųjų grupėje iš esmės atitinka šiuos duomenis, tik PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų skundai skonio pasikeitimu mūsų darbe nesiskyrė. Žinoma, tyrime nenaudojome specialios nemotorinių simptomų skalės, nes vis dar tęsiasi jų validizavimo procesas ir nei viena nėra pritaikyta lietuviškai kalbančiai populiacijai. 2010 m. VUL SK ir Parkinsono ligos draugijos atliktame skersinio pjūvio tyrime, kurio metu nemotoriniai PL simptomai įvertinti dviejų skalių pagalba (Nemotorinių PL simptomų klausimynu, NMSK, ir Nemotorinių PL simptomų vertinimo skale, NMSS) obstipacijos nustatytos 55,8%, o uoslės ir skonio sutrikimas – 48,1% PL sergančiųjų, tačiau suformuluota išvada, kad reikalingas tolesnis šių instrumentų pritaikymo tyrimas [269].

Mūsų tyrime dalyvavusių pacientų motorinė būklė nebuvo sunki ir netrukdė tinkamai atlikti kognityvines užduotis, nors simptomų spektras atitiko klasikinį PL variantą: objektyviai visiems pastebėta bradikinezė ir hipokinezė subtilių judesių metu, antras dažniausias simptomas buvo rigidiškumas (95,7%), o trečias pagal dažnumą – tremoras, dažniau ramybės (86,1%), kiek rečiau rankų veikimo arba posturalinis (79,1%). Visų pacientų pusiausvyra buvo nesutrikusi, jie lengvai keitė padėtį, nei vienas nepatyrė diskinezijų ar klinikinio svyravimo epizodų, todėl nebuvo būtinybės atlikti dviejų fazių tyrimo, kokį atlieka sunkesne (3,0) stadija pagal Hoehn-Yahr sergančiuosius įtraukiančių studijų autoriai [186]. Taigi, apibendrinant išdėstytus argumentus, mūsų tyrime dalyvavo tikrai ankstyvos ir klinikiniu požiūriu nesunkios ligos pacientai. TKS ir RKT technologijos įdiegtos, kai darbas jau buvo pradėtas, todėl šiuo tyrimus pavyko atlikti ne visiems tiriamiesiems. Taigi, remdamiesi imties sudarymo ypatumų ir darbo metodų aptarimu, galime teigti, kad mūsų tyrimas atspindi ankstyvoje motorinėje PL stadijoje išsivystančius klinikinius procesus, o ištyrimui neturėjo

trukdyti sergančiųjų pažinimo funkcijas komplikuojantys veiksniai. Juolab, kad ten, kur nustatėme skirtumus tarp grupių, atlikdavome dalines koreliacijas arba imčių sulyginimą.

Sudarydami ankstyva PL sergančiųjų kognityvinio ištyrimo metodiką, atrankos testu pasirinkome MMSE, nes norėjome būti tikri, kad tarp įtrauktų į tyrimą asmenų nebus sergančiųjų demencija. Nei vienam iš mūsų tiriamųjų klinikoje įprasto trumpo protinės būklės testo metu pažinimo sutrikimo nenustatyta: vidutinis MMSE įvertis buvo 29,89±0,30 (buvo normalus). Negalėjome remtis premorbidiniais intelekto testais (NART, WTAR), ką rekomenduoja atikti šalyse, kur intelekto tyrimai paplitę plačiau. Kaip jau aprašėme literatūros apžvalgoje, dauguma autorių (I.Litvan, 2011 m. [16,152]; F. Rodriguez-Ferreiro, 2010 m.[270]; J.C. Dalrymple-Alford, 2011 m. [157] ir kiti) pastaraisiais metais nurodo, kad MMSE testas yra nepakankamai jautrus ankstyviems pažinimo sutrikimams, požievinei bei frontalinei disfunkcijai, erdvinės orientacijos sutrikimui ir PL-D nustatyti. Tačiau pagal 2007 m. pasiūlytus PL-D kriterijus [15], kuriuos aprašėme literatūros skyriuje, MMSE išlieka svarbiausiu demencijos atrankos testu, tik diskutuojama dėl slenkstinės vertės (tačiau ji nesiekia mūsų tyrime naudotosios). Todėl galime teigti, kad asmenų su demencija į tyrimą neįtraukėme; be to, visi buvo savarankiški, – o tai vienas iš svarbiausių demencijos atmetimo kriterijų. MMSE atrankai naudoja ir kiti autoriai (CAMPAIGN [7], NEDICES [12,13], GEPAD [58,59], ICICLE-PD [64,159] studijos), tik kai kuriuose tyrimuose jį papildo kitais nesudėtingais testais, kaip 2010 m. K. Dujardin, kuri su kolegomis ištyrė 188 pacientus MMSE, 5 žodžių testo, žodžių generavimo užduoties, kasdienės veiklos klausimyno bei vaistų vartojimo anketos pagalba ir nurodė, kad šiai baterijai būdingas 65,85% jautrumas ir 94,56% specifiškumas, atskiriant sergančiuosius PL-D [252]. 2013 m. H.C.V. Pfeiffer su kolegomis ankstyva PL sergančiuosius kognityvinių funkcijų tyrimu atrinko pagal MMSE, Adenbruko kognityvinį testą ir kasdienės veiklos skalę, kurių vidutiniai įverčiai atspindėjo PL be demencijos (atitinkamai, 28,5 balo; 92,5 balo; 31,7) [63]. Mūsų tyrimo duomenys neabejotinai patvirtina, kad MMSE nėra pakankamai jautrus tyrimas, kuriuo galima būtų nustatyti PL metu išsivystančius demencijos nesiekiančius kognityvinius sutrikimus.

Klinikinių simptomų (nuovargio, miego, gyvenimo kokybės, mieguistumo, depresijos ir nerimo) objektyvizacijai pasirinkome įprastines skales, kurių rezultatus lengva palyginti tarp kontrolinės grupės ir pacientų, – tokia metodika įprasta, norint geriau išryškinti ligai būdingus specifinius pakitimus. Kognityvinio ištyrimo bateriją sudarėme empiriškai. Dauguma autorių derina kartu ir kompiuterizuotus, ir neautomatinius kognityvinius testus,

pavyzdžiui, T.Foltynie MMSE derina su CANTAB sistemos vykdomąją funkciją atspindinčiu Kembridžo kojinių testu (angl. *Stockings of Cambridge,* SOC) ir atmintį vertinančiu figūrų atpažinimo testu (angl. *Pattern Recognition Memory,* PRM) [7]. Kai kurie tiria labai selektyvias problemas, pvz., iš doktorantūros tezių tarptautinėje bazėje www.oatd.org (paskutinį kartą tikrinta 2013 12 31) paskelbtų 6 darbų, kuriuose kompiuterizuoti testai naudoti sergančiųjų PL pažinimo funkcijoms tirti, K.L.Possin (2007 m.) tyrė ankstyva PL sergančiųjų vizualinę erdvinę funkciją ir regos atpažinimą [271], M.C.Vega (2008 m.) – tik Londono bokšto testo varianto (Kalifornijos bokšto) rezultatus PL sergančiųjų populiacijoje, o kituose darbuose nagrinėta pažengusia PL sergantieji [272].

Kadangi šio tyrimo bateriją sudarėme taip, kad būtų galima įvertinti visus pagrindinius domenus (dėmesio ir darbinės atminties – CRT, RVP, SSP, regos erdvinės orientacijos – SRM, SWM, epizodinės atminties – PAL, vykdomosios funkcijos – OTS, CGT, kalbos, semantinės atminties – GNT), kompiuterizuotų testų nederinome su popieriniais, tačiau tiesiogiai palyginti rezultatų su kitų autorių darbais negalėjome, nes literatūros skyriuje nurodytose duomenų bazėse darbų su analogiška kognityvine baterija neradome. Kadangi metodika labai heterogeniška, lygindami rezultatus, rėmėmės apibendrintomis išvadomis.

Nagrinėdami kognityvinio tyrimo rezultatus pagal 5 domenų organizuojamas pažinimo funkcijas, turėjome atsižvelgti, kad kiekvieno testo svarbiausi rodikliai susiję su skirtingais darniai koegzistuojančiais kognityvinės veiklos aspektais, pvz., dėmesį vertinančio pasirinkimo reakcijos laiko testo CRT ir greito regos stimulų apdorojimo testo RVP skirtingi rodikliai atspindi psichomotorinės reakcijos greitį (RVPMelat, CRTMecolat), dėmesio selektyvumą (CRTtocotr, RVPtohit), pastovumą (RVPtofal). Erdvinės dėmesio apimties testas SSP, apibūdinantis, kokiu objektų skaičiumi tiriamasis gali vienu metu operuoti mintyse, matuoja ne tik dėmesį, bet ir darbinę atmintį. Dėmesys ir darbinė atmintis daugiau siejama su dopaminergine, frontostriatine kognityvinės fiziologijos grandimi. Kai kurių testų, kaip porinių asociacijų išmokimo PAL ir vieno prilietimo Kembridžo kojinių OTS, svarbiausi rodikliai gali atspindėti net ir skirtingos biocheminės prigimties bei anatominės lokalizacijos procesus. Pavyzdžiui, OTS metu vykdydamas testo užduotį tiriamasis, prieš priliesdamas ekraną, turi būti mintyse sugalvojęs tinkamiausią uždavinio sprendimo strategiją. Ilgesnis laikas iki pirmo pasirinkimo (OTSMelatch) labiau atspindi uždavinio analizės trukmę, t.y. sprendimo greitį (temporalinę funkciją), o trumpesnis laikas iki teisingo pasirinkimo (OTSMelatco) labiau atspindi elgesio strategijos plano kūrimo operatyvumą (frontostriatinę

funkciją). Erdvinės regimosios atminties testo teisingų atsakymų skaičius SRMNumco labiau atspindi darbinę atmintį, o greitis iki pasirinkimo SRMMecolat – ir dėmesį, ir regos erdvinę orientaciją. Taigi, aptardami testų diagnostinę vertę, į kiekvieną testą žiūrėjome kaip į diagnostinį vienetą, o vertindami kognityvinių sutrikimų dažnį, grupavome atskirų testų rezultatus.

Pirmoje hipotezėje teigiame, kad **Parkinsono liga sergančių asmenų pažinimo funkcijos yra sutrikę ankstyvoje motorinėje ligos stadijoje.** Atskirai nagrinėjome kiekvieną kognityvinį domeną atspindinčius rodiklius.

Dėmesys. Lygindami ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų pažinimo funkcijų ištyrimo rezultatus, nustatėme, kad pacientų dėmesio selektyvumas yra sutrikęs: pasirinkimo reakcijos laiko kokybiniai rodikliai (CRTTocotr, CRTtointr), greitas regos stimulų apdorojimas ir diskriminavimas (RVPtohit, RVPtocor) yra blogesnės kokybės nei nesergant PL. Pacientų dėmesio pastovumas (RVPtomis) ir nereikšmingų dirgiklių slopinimas (RVPtofal) yra silpnesnis, o dėmesio apimtis sumažėjusi (SSPSpan). RVP testo metu skirtumai išryškėjo tik sudėtingesnių pakopų išsamios analizės metu, tačiau buvo reikšmingi visose dėmesio srityse. Mūsų rezultatai patvirtina pastarųjų metų literatūros duomenis: 2010 m. R. Cools [161], 2010 m. J. Koerts [48], 2012 m. K.Dujardin [5], 2012 m. I.P.Miah [4], 2013 m. C. Cristinzio įrodė, kad dėmesys sutrinka ankstyviausioje PL stadijoje [162]. Manoma, kad PL metu sutrikus asociaciniams ir limbiniams dopaminerginiams ryšiams, susilpnėja dorsalinio dėmesio tinklo, jungiančio dorsolateralinės prefrontalinės bei užpakalinės parietalinės sričių žievę ir dryžuotąjį kūną, veikla, todėl sutrinka dėmesio paskirstymas, valingas dėmesio sutelkimas į išorinius stimulus, o tai sąlygoja nekokybišką kognityvinės informacijos apdorojimą. Nustatėme, kad CRTMecolat stipriai koreliavo su elgesio strategiją ir darbinę atmintį vertinančio OTS testo rezultatais ir su darbinės erdvinės atminties testo SWM klaidų skaičiumi bei erdvinės regimosios orientacijos testo SRM teisingų atsakymų skaičiumi, taip pat su vizualinio dėmesio stimulų blokavimo RVP rodikliais. SSP testo dėmesio apimties rodikliai koreliavo su visais trumpalaikės atminties išmokimo rodikliais (PAL, SWM), su mąstymo tempo (OTS, SRM) bei semantinės atminties (GNT) rezultatu. Šie faktai liudija, kad su dėmesio paskirstymo ir intensyvumo sutrikimu susijęs blogesnės kokybės sprendimų priėmimas ir vykdomoji funkcija. Ankstyva PL sergančiųjų regos stimulų diskriminacijos greitis mažesnis, t.y., laikas iki reakcijos į stimulą didesnis (RVP, SSP, CRT testų metu). Tradiciškai tikimąsi, kad būtent reakcijos laikas geriausiai atspindi PL sergančiųjų dėmesio intensyvumą, neretai jis tapatinamas su motorinės reakcijos laiku. Mūsų darbe atlikta regresinė analizė atskleidė, kad PL reikšmingai susijusi

su visus dėmesio komponentus atspindinčių testų rodikliais, tik ryšio su CRT bei RVP kokybiniais (teisingai atmestų sekų, teisingai atpažintų sekų ir praleistų sekų skaičiumi) ir kiekybiniais (vidutiniu latencijos laiku) rodikliais determinacijos laipsnis nedidelis (apibrėžtumo koeficientai neviršija 0,2). Danų autoriai, ištyrę 76 ankstyva PL sergančius pacientus, 2013 m. pabaigoje paskelbė, kad dėmesio sutrikimą konstatavo 41% pacientų, savo tyrimui naudodami CANTAB testus RVP (naudojome ir mes) bei 5 pasirinkimų reakcijos laiko RTI; dėmesio apimties testo šie autoriai į tyrimo planą neįtraukė [63]. Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, su PL stipriausiai susijusi būtent dėmesio apimtis, kurią atspindėjo SSP testo ilgiausia teisingai pakartota seka. Objektų skaičius, kurį tiriamasis atkartoja, kartu yra ir darbinės atminties rodiklis. Šis rodiklis iš visų mūsų darbe naudotų kognityvinių kintamųjų stipriausiai susijęs su PL (SSPSpan Eta koeficientas 0,611), todėl manome, kad dėmesio apimties sutrikimas yra vienas iš svarbiausių ankstyvai PL būdingų kognityvinių fenomenų. Olandijoje vykusio PL susirgusiųjų pažinimo funkcijų 7 m. trukmės prospektyvinio tyrimo autoriai 2013 m. pabaigoje paskelbė, kad dėmesio apimties sumažėjimas būdingas PL ir yra susijęs su didesne PL-D vystymosi tikimybe (galimybių santykis 4,41, p=0,006) [183]. Mūsų duomenimis, ankstyvai PL būdingą dėmesio selektyvumo, intensyvumo bei apimties sumažėjimą patvirtina ir kitų 2010-2013 m. paskelbtų tyrimų rezultatai [4,5,19,273-275].

Vykdomoji funkcija. Visi OTS testu vertintų planavimo ir sprendimo funkcijų tyrimo rezultatai reikšmingai skyrėsi tarp grupių, nei vienas pacientas neatliko testo be klaidų. PL sergančiųjų mažesnis pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius (OTSProfir) rodo, kad pacientai rečiau būdavo iš anksto sugalvoję strategiją, o didesnis vidutinis bandymų skaičius iki teisingo pasirinkimo (OTSMech) liudija apie labiau sutrikusią planavimo funkciją nei kontrolinių tiriamųjų: PL sergantieji dažniau išankstinio sprendimo nesugalvojo ir bandė spręsti užduotį be aiškaus plano. Abu šie rodikliai papildo vienas kitą, tačiau OTSProfir labiau rodo temporalinio sprendimo kokybę, o OTSMech – frontalinį planavimo gebėjimą. Pacientai ilgiau užtruko ir analizuodami užduotį, ir įgyvendindami planą. Regresinės analizės rezultatai leidžia teigti, kad OTS įvertinti mąstymo ir sprendimų priėmimo rodikliai yra vidutiniškai susiję su priklausomybe ankstyvos PL grupei. CGT testas leido ištirti elgesio strategiją ir sprendimų priėmimą, nevertinant išmokimo, nes tiriamieji visas sąlygas (nurodytus skaičius, besikeičiančias statomas sumas) nuolat matė ekrane, taigi jų nereikėjo įsiminti ir pakartoti. Testo metu sukuriama situacija, kai reikia priimti rizikingus sprendimus, todėl vertinamas impulsyvumas (CGTdelav), savikontrolė (CGTovpr), optimali rizikos

įvertinimo strategija (CGTriadj), polinkis rizikuoti (CGTritak), apsiprendimo laikas (CGTdelti) ir bendra sprendimų kokybė (CGTqdema). Tikėjomės nustatyti rizikos įvertinimo ar polinkio rizikai skirtumų tarp PL ir kontrolinės grupės. Rezultatų analizė atskleidė, kad ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų savikontrolė, polinkis rizikuoti ir bendra su rizika susijusio elgesio kokybė reikšmingai nesiskyrė. PL sergantieji buvo kantresni nei kontroliniai tiriamieji, ilgiau svarstė prieš priimdami sprendimą, nors riziką vertino šiek tiek blogiau. Su priklausomybe PL sergančiųjų grupei iš CGT rodiklių vidutiniškai buvo susijęs CGT svarstymo laikas. Nors sprendimų kokybės koeficientas reikšmingai nesiskyrė tarp grupių, tačiau buvo stipriausiai susijęs su psichomotorinių reakcijų greičiu, o PL sergančiųjų svarstymo laikas buvo ilgesnis. Taigi, galime konstatuoti, kad ankstyva PL sergančiųjų aukštosios nervinės funkcijos – planavimas, mąstymo tempas, sprendimų priėmimas skiriasi nuo kontrolinių tiriamųjų ir yra sutrikę. Ankstyvos PL pacientų impulsų kontrolės sutrikimo požymių nenustatėme. Mūsų gauti vykdomosios funkcijos tyrimo duomenys sutampa su daugumos autorių išvada, kad ankstyvai PL būdingas vykdomosios disfunkcijos sindromas (angl. *dysexecutive sindrome*), kuris yra tampriai susijęs su dėmesio bei darbinės sutrikimu. Jau daugiau nei prieš 20 m. buvo paskelbta (A.M. Gotham, 1988 m. [276]), kad aukštosios CNS funkcijos, veiksmų organizavimo bei kontrolės sutrikimas yra kertinis PL metu besivystančių kognityvinės ašies sutrikimų akmuo. Kohortų stebėjimo [1-3, 7-13, 170-171], ir atvejo kontrolės tyrimai patvirtina, kad ankstyvos PL metu nukenčia įvairūs vykdomosios funkcijos aspektai: planavimas, inhibicija, informacijos apdorojimo greitis, su jais susijusi darbinės atminties bei dėmesio kokybė [169,277]., kuriuos gerai atspindi ir CANTAB sistemos testai – senesnio varianto Londono bokšto TOL (T Foltynie, C.Williams-Gray, 2004-2009 m.[218,251), naujesnio varianto Kalifornijos bokšto (M.C.Vega, 2008 m. [272]) arba Kembridžo kojinių SOC (H.C.V. Pfeiffer, 2013 m.) [63], taip pat ir mūsų taikytą sunkesnį šių testų variantą OTS, kai užduoties sprendimas atliekamas mintyse, o realizuojamas vieną kartą priliečiant ekrane nurodytą ėjimų skaičių. OTS testas 2012 m. įtrauktas į PJSA PL-LKS diagnostikos rekomendacijas [16]. Impulsyvumą, savikontrolę vertinantis mūsų pasirinktas CGT testas dažniausiai taikomas patologinių lošėjų, kitų priklausomybių tyrimams, kaip Kembridžo spėjimo testas (angl. *Cambridge Guessing Test)* – ir vaikams. Šis testas yra pasiūlytas dopaminerginių vaistų poveikio kontrolei vertinti [278], tačiau apie jo taikymą ankstyvos PL grupės pažinimo tyrimams duomenų neradome [241].

Darbinė atmintis ir regos erdvinė orientacija. PL sergančiųjų darbinės regimosios atminties SRM testo rezultatai skyrėsi nuo kontrolinių asmenų: pacientai ilgiau užtruko iki

teisingo atsakymo ir mažiau užduočių įvykdė teisingai. Su priklausomybe PL sergančiųjų grupei stipriau susijęs buvo SRM vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (Eta koeficientas 0,488), labiausiai atspindintis regos erdvinės orientacijos silpnumą. SRM teisingų atsakymų skaičius, darbinės atminties rezultatas, buvo susijęs šiek tiek silpniau, tačiau taip pat reikšmingai. Lyginant PL ir kontrolinės grupės darbinės erdvinės atminties testo rezultatus, dauguma rodiklių reikšmingai skyrėsi, o su priklausomybe PL sergančiųjų grupei stipriausiai buvo susijęs suminis darbinės atminties rodiklis – bendras SWM klaidų skaičius (Eta koeficientas 0,341). Taigi, remdamiesi gautais rezultatais, teigiame, kad ankstyva PL sergančiųjų ir erdvinė regos orientacija, ir darbinė atmintis yra blogesnės kokybės, nei nesergančiųjų. Darbinės atminties sutrikimą pagrindžia ir anksčiau aprašyto SSP testo bei OTSProfir rezultatų pakitimai. Dauguma autorių nurodo, kad regos erdvinės, konstrukcinės, percepcinės funkcijos bei darbinė atmintis sutrinka jau PL ankstyvoje stadijoje [J. Gibbon, C.Malapani 1998-2002 m.[279], nors anksčiau manyta, jog tai yra demencijos rodiklis. Naujausiuose tyrimuose ypač pabrėžiamas ankstyvas su regos orientacija susijusių darbinės atminties veiksmų sulėtėjimas bei pasirinkimo užduotyse išryškėjantis prioritetizavimo susilpnėjimas PL metu (C.R.Jones, 2011 m.[280]; C.R. Jones ir M. Jahanshahi, 2013 m.[281], L.E.Hughes, 2013 m.;[282]), kuris tiesiogiai koreliuoja frontostriatine disfunkcija, o kai kurių autorių duomenimis – ir su hipokampo atrofija (D.Weintraub, 2011 m.) [188]. Darbinei atminčiai ir regos erdvinei orientacijai tirti autoriai pasitelkia labai platų instrumentų spektrą, kuris buvo aprašytas literatūros skyriuje; dažnai moksliniuose straipsniuose pateikiami apibendrinti rezultatai, o atskirų testo rodiklių rezultatai net nėra nurodyti, kaip, pvz., H.C.V. Pfeiffer, kuris su kolegomis [63] taip pat naudojo SWM testą. SRM ir SWM testų derinio ankstyva PL sergančiųjų tyrimuose literatūroje aptikti nepavyko. Mūsų atlikta testų koreliacinė analizė atskleidė, kad sunkesnis regimosios erdvinės orientacijos sutrikimas yra susijęs su blogesne greito regos stimulų apdorojimo kokybe (RVPtohit, RVPtomis, RVPprhit) ir operatyvios sprendimų bei elgesio strategijos kūrimu (OTSprofir, OTSMech, CGTovpr, CGTritak), taip pat su ilgesniu pasirinkimo reakcijos laiku (CRTMecolat), tačiau nedubliuoja erdvinės dėmesio apimties (SSP), erdvinės darbinės atminties (SWM) bei išmokimo (PAL) testų rezultatų, kurie taip pat rodo darbinės atminties pajėgumą. Todėl manome, kad gauti regos orientacijos bei darbinės atminties rezultatai yra patikimi bei reikšmingi.

Daugumos neurodegeneracinės patologijos tyrinėtojų nuomone, ir darbinės atminties, ir regos erdvinės konstrukcinės funkcijos sutrikimas ankstyvos PL metu šiandien jau nekelia abejonių,

tik kyla ginčų, ar tai pats ankstyviausias kognityvinis simptomas. 2013 m.X. Li su bendraautoriais paskelbė, kad eksperimentiniuose PL gyvūnų modeliuose ankstyviausias kognityvinis sutrikimas, kuris vystosi anksčiau nei motoriniai simptomai [184], yra regos erdvinės orientacijos ir su ja susijusios elgesio strategijos silpnumas. Taigi, remdamiesi mūsų darbo rezultatais ir literatūros argumentais, įrodėme, kad erdvinės regimosios orientacijos bei darbinės atminties sutrikimas būdingas ankstyvai motorinės PL stadijai, tačiau ypač sutrinka darbinės atminties užduočių laiko planavimas ir kognityvinio rezervo paskirstymas, tikėtina, tampriai susijęs su dėmesiu.

Epizodinė atmintis. Trumpalaikės atminties, kuri, manoma, labiausiai nukenčia temporalinės cholinerginės degeneracijos metu, rezultatus vertinome porinių asociacijų išmokimo testu PAL. Nustatėme, kad PL ir kontrolinės grupės tiriamųjų informacijos užkodavimo ir išlaikymo pajėgumo svarbiausias rodiklis (pasiekta PAL stadija) reikšmingai nesiskyrė (p=0,850). Kiti rodikliai reikšmingai skyrėsi tarp grupių ir PL sergančiųjų buvo blogesni: kontroliniai tiriamieji pirmu bandymu įveikė sudėtingesnes užduotis, o PL pacientai atliko daugiau bandymų ir padarė daugiau klaidų. Šio testo metu naudojami abstraktūs regos stimulai, todėl vertinamas ne atpažinimas, o išmokimas, bet bandymų ir klaidų skaičius labiau atspindi erdvinio vizualinio dėmesio pastovumą, nei užkodavimo kokybę. PAL testu įvertinti išmokimo ir epizodinės atminties rodiklių rezultatai yra vidutiniškai susiję su priklausomybe ankstyvos PL grupei, tačiau svarbiausias išmokimą rodantis rezultatas (PAL stadija) susijęs labai silpnai, PL negalima paaiškinti jo reikšmių sklaidos. Apibendrinant koreliacinės tarptestinės analizės metu gautus duomenis, ankstyva PL sergančiųjų epizodinės atminties rezultatai labiausiai susiję su frontostriatines funkcijas atspindinčiais kitų testų rezultatais – dėmesio kokybiniais aspektais, taip pat su gebėjimo susieti, užkoduoti ir išlaikyti epizodinę informaciją kokybe. Taigi, mūsų duomenimis, ankstyva PL sergančiųjų informacijos trumpalaikio kodavimo ir išlaikymo procesas, lyginant su kontrolinių asmenų, yra blogesnės kokybės, tačiau labiausiai priklauso nuo dėmesio selektyvumo ir intensyvumo rodiklių. Literatūroje nuomonės dėl ankstyva PL sergančiųjų trumpalaikės atminties išsiskiria. Dopaminerginės frontostriatinės ankstyvo kognityvinio sutrikimo patogenezės šalininkai [187,188] teigia, kad epizodinės atminties sutrikimai, labiausiai būdingai žievinėms degeneracijoms, kaip Alzheimerio ligai, PL metu nežymūs arba būdingi tik demencijos stadijai, tačiau pastaraisiais metais nemažai autorių (J.D Burn su kolegomis 2006 m. [194]; N. Bohnen ir R.L [189]. Albin 2006-2011 [283]m.; S.Lord 2010-2011 m.[191]; S.Rochester 2010-2013 m.[59]; B.Hanna-Plady ir kiti 2013 m.[186]) nurodo, kad cholinerginės

degeneracijos biocheminių (PET)[13], vaizdinimo (MRT) ir grįžtamojo ryšio (tyrimų su acetilcholinesterazės inhibitoriais PL-D)[N. Bohnen, R.L. Albin, 2011 m.[189-190]. įrodymų gausa verčia patikėti motorinės ligos pradžioje vykstančia cholinergine degeneracija, kuri tiesiogiai siejama su ankstyvais eisenos sutrikimų (žingsnio trumpėjimo) kognityviniais aspektais, kaip ir vėlesniu ašinių simptomų, sustingimų, kritimų [59] bei regos haliucinacijų išsivystymu (F.Manganelli, 2009 m.)[196]. 2013 m. pabaigoje paskelbtais JAV vykusios ankstyvos PL studijos duomenimis, pacientams nustatyti įvairių kognityvinių domenų sutrikimai, tačiau vyravo atminties, įvardinimo, regos motorinės kontrolės bei sudėtingų dėmesio/vykdomosios funkcijos procesų sutrikimas, o regos erdvinės orientacija, paprastas dėmesys ir foneminis sklandumas nebuvo pakitęs. Šie autoriai, kaip ir dauguma kitų, atmintį tyrė patikimu neuropsichologinio testų rinkiniu RBANS (angl. *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*), ir jų ankstyva PL sergančiųjų trumpalaikės atminties rezultatų standartizuotos reikšmės skyrėsi (–0,76)-(-1,41)SN nuo kontrolinės grupės vidurkio. Autoriai daro išvadą, kad epizodinei atminčiai skiriama per mažai dėmesio ankstyvos PL tyrinėjimuose, nes jai būdingas amnestinis-cholinerginis kognityvinis profilis, todėl nurodo tolesnių ekstranigralinių pažinimo sutrikimų etiopatogenezės aspektų nagrinėjimo būtinybę. Šiems tyrimams atliepia ir jau minėta L.Rochester su bendraautoriais atlikta studija (2012 m.) [59].

Kalba. Sudėtingesnių sąvokų semantinę atmintį ištyrėme laipsniško įvardinimo testu. Nors šis testas yra įprastinė afazijos tyrimo dalis, o įvardinimo funkcija daugiausiai susijusi su dominantinio pusrutulio smilkinine skiltimi, tačiau E.Kaplan rekomenduoja jį atlikti ir tiriant frontalinę funkciją ar nedominantinio pusrutulio veiklą, nes įvardinimas gali sutrikti dėl percepcinės fragmentacijos [284]. Šis kalbos tyrimo instrumentas CANTAB Elipse 3.0.0. sistemoje buvo vienintelis; be to, formuluodami tyrimo hipotezę, atsižvelgėme į tuometinius literatūros duomenis, kur teigta, kad atpažinimas ar/ir įvardinimas sergant ankstyva PL nesutrinka. Nustatėme, kad ankstyva PL sergančiųjų įvardinimo rodikliai buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės asmenų. Remiantis dispersinės analizės rezultatais, GNT rezultatas buvo vidutiniškai susijęs su priklausomybe PL grupei, taigi, laikytinas reikšmingu rodikliu. Dauguma autorių nurodo, kad pradinės PL metu daugiau būdinga aleksitimija, sklandumo sutrikimai (kurie laikomi vykomosios disfunkcijos išraiška), tačiau ne įvardinimo sutrikimas [176-178].

Tačiau yra tyrimų, kurie paremia mūsų gautus rezultatus: 2013 m. B.Hanna-Plady su kolegomis paskelbė, kad išsamaus ankstyva PL sergančiųjų kalbos ištyrimo metu nustatė ženkliau sutrikusį įvardinimą ir semantinę atmintį, o raidžių, žodžių bei kategorijų

sklandumas nesiskyrė nuo kontrolinės grupės tiramųjų [186] . 2011 m. S.R. Chamberlain ir A.D. Blackwell nurodo, kad PAL ir GNT testų rezultatų pakitimai svarbūs prognozuojant demencijos tikimybę [285].

Mūsų tyrime nustatytas įvardinimo sutrikimas, kitų autorių nuomone, taip pat būdingas ankstyvai PL: semantinės atminties sutrikimų nustatė ir A.L.Price (2009-2010 m.)[287].,S.Goebel (2010 m.)[288] J. Pagonabarra.ga (2012 m)[290], A. McKinlay (2010 m.)[291], J. Kulisevsky su bendraautoriais (2012 m.)[292]].

Taigi, palyginę ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų kompiuterizuoto ištyrimo rezultatus, konstatavome, kad pacientų kognityvinės funkcijos yra sutrikę.

Savo pirmojo ginamojo teiginio antroje dalyje postulavome, kad **ankstyva Parkinsono liga sergantiesiems vyrauja dėmesio, darbinės atminties ir psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimas**. Tirdami hipotezę, kad pradinėje kliniškai apčiuopiamoje ligos stadijoje vyrauja frontostriatinių funkcijų sutrikimas, lyginome sergančiųjų vienpuse ir generalizuota PL testų rezultatus bei atlikome dispersinę analizę.

Tirdami **dėmesį**, nustatėme, kad, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, ankstyviausioje PL stadijoje vienpuse PL sergančiųjų pasirinkimo reakcijos laiko testo rodiklių rezultatai CRTMecolat, CRTTocotr buvo blogesni, stimulo išskyrimą atspindintis RVP vidutinis latencijos laikas (RVPMelat) buvo ilgesnis, o erdvinė dėmesio apimtis SSPSpan mažesnė nei kontrolinių tiriamųjų. Gauti rezultatai rodo, kad jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje operatyvus regimosios informacijos apdorojimas, reikšmingų stimulų išskyrimas ir nereikšmingų stimulų atranka bei blokavimas ir apimtis sutrinka. PL progresuojant, lėtėja psichomotorinės reakcijos ir dar labiau sumažėja dėmesio pastovumas – sudėtingesnių užduočių metu generalizuota PL sergančiųjų dėmesys išsenka greičiau nei asmenų, kurių ligos motoriniai simptomai pasireiškia vienoje kūno pusėje. Įvertinus rezultatus, tenka konstatuoti, kad dėmesio fazinio ir toninio intensyvumo, koncentracijos ir padalinimo, pastovumo ir bendro CNS budrumo sutrikimas būdingas motorinės PL pradžiai, yra susijęs su PL simptomų generalizacija ir ligai progresuojant sunkėja. Psichomotorinių reakcijų greitis silpnai, tačiau reikšmingai priklauso nuo ligos progresavimo, bet kokybinio dėmesio sutrikimo negalime paaiškinti vien tik PL nekognityvinių simptomų progresavimu, todėl turime pagrindo teigti, kad tai yra savarankiškas ankstyvos PL klinikinis simptomas. Testų tarpusavio koreliacijos tyrimas rodo, kad budrumas, signalų diskriminacija bei nereikšmingų stimulų blokavimas ir dėmesio apimtis yra kartu egzistuojantys, susiję procesai, tačiau juos atspindintys testai nedubliuoja vienas kito rezultatų, nes demonstruoja skirtingus dėmesio aspektus. RVP rodiklių

reikšminga koreliacija su planavimo funkciją atspindinčiu OTS, erdvinės regimosios orientacijos rodikliais (SRMNumco) bei semantinės atminties rezultatu GNTtoco liudija apie integracinį dėmesio faktorių, apjungiant skirtingus pažinimo funkcijų domenus. Jau 1992 m. M.H.Sharpe, ištyręs reakciją į klausos stimulus, teigė, kad dėmesio selektyvumas sutrinka ankstyvoje PL stadijoje. Tačiau vėliau dėmesio tyrinėjimai buvo pavieniai, kol pastaraisiais metais daugelis autorių (K. Dujardin [5], J.Koerts [20], I.P.Miah [4], R.Cools [18]) savo darbais įrodė, kad anksti PL pradžioje sutrinka įvairūs dėmesio komponentai: ir koncentracija, ir skirtingų stimuliacijos šaltinių lokalizavimo gebėjimas, ir rezistencija pašaliniams trukdžiams [293].

Pastaraisiais metais, remiantis funkcinės magnetinio rezonanso tomografijos duomenimis, iškelta hipotezė, kad regos iliuzijos ar/ir haliucinacijos PL metu yra būtent dėmesio sutrikimo pasekmė: PL metu, sutrikus dorzalinio dėmesio tinklo veiklai dėl uodeguotojo branduolio galvos denervacijos, regos dirgiklių išskyrimas bei interpretacija susilpnėja, ir susiformuoja aberantinės asociacijos tarp konkretaus stimulo ir atlygio [49,50]. J.M.Shine ir S.J.G.Lews [29] teigia, kad būtent dėmesio sutrikimas predisponuoja nedidelių dopamino agonistų dozių indukuojamas regos iliuzijas ar haliucinacijas, o taip pat pagrindžia plačiai pastaraisiais metais nagrinėjamą, kartais ir ankstyvos PL metu nustatomą „nesamo asmens buvimo“ jausmą (angl. *feeling of presence*), kuris būdingas labiau pažengusiai ligai ir psichiatriniu požiūriu dažniausiai vertinamas kaip autoskopinė ar „socialinė“ haliucinacija [294]..

Vertindami **vykdomosios funkcijos** užduočių skirtumus OTS ir CGT testais, nustatėme, kad subtilūs, bet reikšmingi frontalinių funkcijų – sprendimų priėmimo ir planavimo – sutrikimai yra būdingi jau ankstyvai PL stadijai. OTS mąstymo bei užduoties sprendimo tempas, yra sutrikęs jau ankstyvoje vienpusės PL stadijoje ir ligai progresuojant blogėja. CGT latencijos koeficientas skyrėsi jau vienpuse ir negydyta PL sergančiųjų, o generalizuotos ir vienpusės PL pogrupiuose nebesiskyrė, nors stebima tendencija, kad generalizuota ankstyva PL sergantieji svarstė iki pasirinkimo ilgiau, nei vienpuse PL sergantieji. Tačiau ankstyvos PL metu ligos progresas nėra vienintelis mąstymo ir sprendimų priėmimo kokybės bei tempo veiksnys, – šios pažinimo funkcijos yra susiję su PL būdingu depresiškumu bei nuovargiu, be to, abiejų grupių tiriamųjų asmenų strategijos kūrimo ir sprendimų priėmimo kokybiniai bei kiekybiniai rodikliai neigiamai koreliuoja su vyresniu amžiumi ir teigiamai susiję su ilgesne mokymosi trukme. Apibendrinant koreliacinės tarptestinės analizės metu gautus duomenis, PL sergančiųjų frontostriatines funkcijas atspindintys OTS testo rezultatai labiausiai susiję su

gebėjimo susieti, užkoduoti ir išlaikyti epizodinę informaciją kokybe, taip pat dėmesio apimties ir pastovumo parametrais.

Taigi, remdamiesi darbo rezultatais, teigiame, kad vykdomosios funkcijos sutrikimą ankstyviausioje ligos stadijoje tiksliausiai apibūdina mąstymo sulėtėjimas, tačiau būdingi ir subtilūs planavimo bei sprendimų priėmimo kokybiniai sutrikimai. Su rizika susijusio elgesio strategija vienpuse PL sergančiųjų ir kontrolinių asmenų nesiskiria. Vykstant motorinių simptomų generalizacijai, psichomotorinės reakcijos greitis toliau mažėja, tačiau vienpuse ir generalizuota PL sergančiųjų asmenų sprendimų kokybė reikšmingai tarp grupių nesiskiria, ankstyvos PL generalizacijos įtaka jiems nėra statistiškai reikšminga. Mūsų rezultatai patvirtina literatūroje pastaruoju metu pasirodžiusių tyrimų duomenis, kad PL metu anksti sutrinka laiko planavimas ir vertinimas (angl. *timing)* [295,296, 271]. Išskiriamas užduoties suvokimo laikas (angl. *perceptual timing*), kuris labiau susijęs su dryžuotojo kūno dopaminergine transmisija (C.R. Jones ir M. Jahanshahi, 2013 [281]; K.L. Parker, 2013 m.[297]), ir užduoties atlikimo laikas (angl. *interval timing*), kuris susijęs ir su temporaline milisekundžių gradavimo mąstymo tempo skale (B.A. Schnider ir G.M.Ghose, 2012 m.[299]) ir, kai kurių autorių nuomone, svarbesnis vykdomosios funkcijos laiko planavimui ankstyvos PL metu nei percepcinis (H. Merchant, 2013 m.[298]; C.R. Jones, 2011 m[280].). S.W. Brown aprašė, kad įprastų vykdomosios funkcijos užduočių metu sutrinka ankstyva PL sergančiųjų intervalinis planavimas (2006 m.), o vėliau nustatė, kad užduoties sprendimo laiką ypač pailgina dėmesio perkėlimo reikalaujančios užduotys (2012 m.) [300]. Šį faktą pastebėjome ir mes: jau vienpuse PL sergančiųjų laikas iki sprendimo veiksmo pradžios OTSMelatch ir užduoties sprendimo trukmė OTSMelatco buvo ilgesni, o ligos generalizacija stipriau veikė būtent užduoties atlikimo laiką, kurio skirtumas sekančių testo pakopų metu vis labiau didėjo [280].

Darbinė atminties ir regos erdvinės orientacijos tyrimas rėmėsi **v**ienpuse ir generalizuota ankstyva PL sergančiųjų SSP ir SWM testo rezultatų palyginimu. Nustatėme, kad erdvinė dėmesio apimtis ir darbinė atmintis sumažėja jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje ir, ligai progresuojant, blogėja, nors klaidų skaičius šiame ligos etape nėra didesnis nei kontrolinės grupės asmenų, darbinės atminties strategija nesiskiria. Sergančių vienpuse PL SRM teisingų atsakymų skaičius, labiau susijęs su darbine atmintimi, buvo mažesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų, bet nuo ankstyvos generalizuotos PL nesiskyrė. SRMMecolat, labiau susijęs su regos erdvine orientacija, generalizuota PL sergančiųjų buvo reikšmingai ilgesnis. Taigi, galime teigti, jog jau ankstyvoje motorinės PL stadijoje darbinė atmintis ir vizualinė erdvinė orientacija sutrinka ir, ligai progresuojant, blogėja, tačiau ji labiau susijusi su dėmesio

sutrikimu, nes bendra SWM strategija pradinėje ligos stadijoje nesiskiria nuo PL nesergančių asmenų. Regos erdvinės orientacijos rodikliai blogėja ankstyvos generalizacijos metu, todėl, tikėtina evoliucijos požiūriu darbinės atminties sutrikimai išsivysto anksčiau. Dauguma autorių teigia, kad laiko planavimas yra tiesiogiai susijęs ir su darbine atmintimi, taip pat, kad darbinės atminties sutrikimas yra vienas iš ankstesnių PL būdingų reiškinių [156-159].

Epizodinės atminties PAL testo rezultatų palyginimas tarp vienpusės ir generalizuotos ankstyvos PL pogrupių suteikė duomenų, kad ankstyviausios motorinės PL stadijos metu tiriamųjų su darbine atmintimi bei dėmesio selektyvumu labiau susiję rodikliai yra blogesni nei kontrolinių asmenų, svarbiausias epizodinės atminties rodiklis nesutrinka. Vėliau šio testo rezultatai ligos generalizacijos proceso neatspindi. Todėl padarėme išvadą, kad ankstyviausiai PL stadijai epizodinės atminties visuminis sutrikimas nėra būdingas, – įsiminimo ir išmokimo proceso kokybę stipriau veikia dėmesio bei darbinės atminties kokybės pablogėjimas.

Semantinė atmintis. Vienpuse PL sergantieji, nepriklausomai nuo nuovargio, mieguistumo, mokymosi trukmės ir amžiaus, teisingai įvardino mažiau objektų ir padarė daugiau klaidų nei kontrolinės grupės tiriamieji, tačiau klydo mažiau nei tie, kurių PL buvo generalizuota. Regresinės analizės metu, tiriant semantinės atminties rodiklių ryšį su ligos sunkumu GNTtoco determinacijos koeficientas buvo 0,054. Taigi, semantinės atminties ir įvardinimo sutrikimas, remiantis GNT testo rezultatais, yra būdingas jau ankstyvai motorinei PL stadijai ir, ligai progresuojant, blogėja, tačiau pats PL sunkumas šio kognityvinės funkcijos sutrikimo nenulemia. Mūsų duomenis patvirtina B.Hanna-Plady[186], R.Portin[, P.A.Silburn, A.J.Angwin, D.A. Copland ir kitų mokslininkų darbai[301-303].

Išsamūs kalbos, ypač semantinės funkcijos tyrimai rodo, kad ankstyva PL be demencijos sergantiesiems būdingi ne tik kalbos sklandumo, bet ir veiksmų įvardinimo [270],, semantinės žodžių paieškos [304-307], hierarchinių ryšių apibūdinimo bei semantinių sąvokų generavimo sutrikimai. W.L.Arnott su kolegomis nustatė izoliuotos automatinės ir kontroliuojamos semantinės ankstyva PL be demencijos sergančiųjų funkcijos sutrikimus [304-307]..

Taigi, nustatėme, kad 1,0 stadijos pagal Hoehn-Yahr skalę PL sergantiesiems vyrauja dėmesio, darbinės atminties ir psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimas. Vykdomosios funkcijos sutrikimas labiau susijęs su laiko planavimu ir plano laikymusi, epizodinės atminties kokybės pablogėjimas – su dėmesio selektyvumo ir pastovumo išsekimu. Globalinis epizodinės atminties sutrikimas, mūsų duomenimis, ankstyviausiai PL stadijai nėra būdingas. Ankstyviausioje PL stadijoje taip pat nustatėme ir semantinės atminties

sutrikimą, tačiau kadangi kalbos sritį vertinome tik vienu testu, būtų reikalingas išsamesnis kalbos funkcijų tyrimas. Apibendrinant, mūsų tyrime dalyvavusiems vienpusės stadijos pacientams vyrauja frontostriatinių (dopaminerginių) funkcijų sutrikimas, tačiau stebimi ir ekstranigralinio pažeidimo simptomai. Šis rezultatas atitinka daugumoje literatūros šaltinių pateiktus argumentus.

Kognityvinių funkcijų sutrikimo dažnis. Norėdami nustatyti dažniausius kognityvinių testų rezultatų skirtumus, pasirinkome 2012 m. PJSA nuorodose [16] rekomenduotą PL-LKS diagnostikos metodiką, kai sutrikimu laikomas rodiklių nukrypimas per 1-2SN nuo normos arba nuo standartizuotosios vertės, kai normų nėra. Mūsų populiacijoje CANTAB testų normų neturime, taip pat neturėjome CANTAB Elipse 3.0.0. sistemos normų naujųjų testų variantams CRT, OTS, CGT ir kai kuriems SSP, RVP, SWM testų rodikliams. Nustatėme, kad ankstyva PL sergančiųjų grupėje dažniausiai buvo sutrikusi erdvinio dėmesio apimtis (38,3%), darbinės atminties efetyvumas (27,8%), įvardintų objektų skaičius (26,9%), dėmesio selektyvumas (26,1%), svarstymo (22,6%) ir pasirinkimo reakcijos laikas (18,3%), regimosios erdvinės orientacijos greitis ir kokybės (18,3%), sprendimų logikos (18,26%), vykdomosios funkcijos laiko (14,7%) bei kokybės rodikliai (13,4%). Testų rezultatų pasiskirstymas patvirtino dispersinės analizės duomenis, kurie netiesiogiai liudijo, kad su PL stipriausiai susijusi dėmesio apimtis ir selektyvumas bei darbinės atminties rodikliai. Apibendrinę kiekvieno testo rezultatus, nustatėme, kad dažniausi pakitimai užfiksuoti atliekant SSP 38,3%, GNT 26,9%, CRT 18,3%, SWM 14,8%, SRM 14,8%, RVP 13,9%, PAL 13,9%, OTS 4,25%, o CGT bendras įvertis neišėjo iš slenkstinio intervalo. Taigi, skirtumus tarp ankstyva PL sergančiųjų ir kontrolinių tiriamųjų pažinimo funkcijų atskleidė visi testai, tik CGT testo atskirų rodiklių apibendrintas rezultatas nesiskyrė, ir dažniausiai nustatėme įvairių dėmesio komponentų, įvardinimo, darbinės atminties, rečiau vykdomosios funkcijos bei regos erdvinės orientacijos sutrikimų.

Dažniausiai autoriai skelbiamuose tekstuose nenurodo nei testų rodiklių duomenų, nei testų rezultato sutrikimo dažnio, tačiau lygina, apibendrina arba grupuoja rezultatus pagal domenus. 2013 m. H.C.V. Pfeiffer su kolegomis [63], ištyrę 76 ankstyva PL sergančius pacientus heterogenine išsamia baterija, kur naudojo ir 5 CANTAB testus (RVP, RTI, IED, SOC, SWM), dažniausiai nustatė dėmesio/koncentracijos sutrikimą (41%), vykdomosios funkcijos/darbinės atminties sutrikimą (41%), atminties sutrikimą (39%), regos erdvinės/konstrukcinės/percepcinės funkcijos (34%). Kalbos sutrikimas danų studijoje nustatytas tik 11% pacientų, nors bendra pacientų būklė buvo šiek tiek sunkesnė, – visų PL stadija buvo 2,0-3,0 pagal Hoehn-Yahr. Kalba šioje studijoje buvo tiriama bent trimis testais,

tačiau jie visi atspindėjo tik sklandumą (foneminį, COWAT, žodžių bei kategorijų), taigi, palyginti su įvardinimo testo rezultatu negalime. Danų autoriai nurodė, kad RVP testą blogiau atliko 13% tiriamųjų – tai beveik tiksliai atitinka mūsų gautą rezultatą; SOC testas pakitęs buvo 14%, o SWM – 2%, tačiau autoriai nenurodo vertinimo metodikos. Mūsų duomenimis SWM testą blogiau atliko 14,8% tiriamųjų. Nors mūsų taikytas OTS yra sunkesnė SOC modifikacija, tačiau viso testo rodiklių pakitimus nustatėme tik 4,25% pacientų. T. Foltynie CAMPAIGN studijoje [7] 8% ankstyva PL sergančių nustatė PRM testo pakitimus, kuriuos galėtume netiesiogiai palyginti su mūsų porinių asociacijų testu: PAL sutrikimą nustatėme 13,9% pacientų. 2012 m. Olandijoje vykusiame ankstyvos PL tyrime [4] naudoti 5 CANTAB testai (SSP, SWM, SOC, IED, PRM) – autoriai nurodo, kad negydytų pacientų grupėje buvo ženkliai pakitusi SWM testo strategija, o kitų testų rezultatų smulkiau neaptaria, darydami išvadą, kad vykdomosios funkcijos sutrikimas yra būdingas ankstyvai PL.

Norėdami apibendrinti rezultatus, nusprendėme remtis PJSA 2012 m. pasiūlytais PL-LKS diagnostikos kriterijais [16]. Negalėjome taikyti II lygio, t.y., tikėtino PL-LKS kriterijų, nes ne kiekvieną iš penkių domenų atspindėjo po du testus (kalbos domeną vertinome tik GNT testu), todėl nustatėme atskirų kognityvinių domenų galimo lengvo kognityvinio sutrikimo dažnį, kiekvieną domeną apibūdindami bent dviejų testų didžiausia diskriminacine geba pasižyminčiais rodikliais; kadangi kalbos domeną vertinome tik vienu testu, todėl į jį atsižvelgėme, vertindami žievinio (temporalinio) sutrikimo dažnį.

Galimo vieno domeno LKS kriterijus, suformuluotus PJSA darbo grupės rekomendacijose, atitiko 27% mūsų tyrime dalyvavusių ankstyva PL sergančių asmenų. Pagal J.G. Goldman ir I. Litvan, skirtinguose tyrimuose nustatytas PL-LKS dažnis svyruoja nuo 20% iki 50%.[152]/ Taigi, mūsų rezultatas, atsižvelgiant į atrankos kriterijus, atitinka daugumos autorių išvadas. Šiame darbe nustatytas PL-LKS dažnis beveik tiksliai atitiko 2013 m. K.F.Pedersen paskelbtus norvegų populiacinės studijos ParkWest duomenis [154]: autoriai 3 m. stebėjo 182 pacientus, kuriems buvo diagnozuota PL, ir kartojo išsamų neuropsichologinį ištyrimą 3 kartus (iš pradžių, po 1 m., po 3 m.): pirminio ištyrimo metu PL-LKS diagnozuotas 27,0%, Svarbus faktas, kad po 1 m.stebėjimo ParkWest tyrime dar 27,8% pacientų diagnozuotas PL-LKS, o po 3 m. 45,5% iš tų, kuriems LKS buvo jau pirmos apžiūros metu ir persistavo po metų, diagnozuota PL-D. Beje, aprašyta, kad dviejų pacientų, kuriems pirmo apsilankymo metu diagnozuotas PL-LKS, kognityvinė būklė per 3 m. pagerėjo iki normalios. K.F.Pedersen pabrėžia, kad svarbu kuo anksčiau diagnozuoti LKS, susijusį su PL, ir kartoti kognityvinius tyrimus dinamikoje, nes, nustačius PL-LKS, ženkliai padidėja progresavimo į demenciją tikimybė – galimybių santykis 39,2 [95% CI, 5,2-296,5]; $p< 0,001$.

D.Muslimovic 24% ankstyva PL sergančiųjų nustatė LKS [1,3], – šie rezultatai panašūs į mūsų.

2012 m. paskelbęs Italijoje vykusio tyrimo duomenis, R.Erro su bendraautoriais nurodo [207], kad 36,2% *de novo* PL pacientų bent dviejų testų rezultatai vieno ar dviejų domenų ribose viršijo slenkstinę vertę, taigi, atitiko PL-LKS kriterijus, tačiau jų taikyti instrumentai skirasi nuo mūsų darbo, o tirti pacientai yra vyresni; autoriai nurodo, kad kognityvinis sutrikimas buvo stipriai susijęs su vyresniu amžiumi ligos pradžioje: PL-LKS grupėje ligos motoriniai simptomai debiutavo 66,7±3,2 m., o nesutrikusių pažinimo funkcijų pacientams – 56,3±6,8 (p=0,001).

T.Foltynie ir C.Williams-Gray Kembridžo populiacinės studijos metu nustatė, kad 36% pacientų blogai atliko vieną iš trijų kognityvinių testų ir neatitiko demencijos kriterijų, bet nebuvo atliekamas konkrečių domenų ištyrimas dviejų testų pagalba, be to šio tyrimo pacientai taip pat buvo žymiai vyresni, ir patys autoriai nurodo apie galimą jų kohortos vyresnio amžiaus įtaką didesniam kognityvinio sutrikimo dažniui [7]. Naujausiame 2014 m. paskelbtame straipsnyje apie Didžiojoje Britanijoje vykusį 468 *de novo* PL sergančių pacientų stebėjimo tyrimą M.T.Hu su kolegomis nurodo, kad pradinio ištyrimo metu 40,5% diagnozuotas PL-LKS, 11,7% PL-D, o 47,7% nebuvo nustatyta jokio kognityvinio sutrikimo. Kadangi mes imties formavimo metu atrinkome pacientus be demencijos, tikėtina, todėl mūsų nustatyto galimo LKS dažnis yra mažesnis [308].

H.C.V. Pfeifer su kolegoms nustatė PL-LKS 34% ankstyva PL sergančiųjų, iš jų net 69% – epizodinės atminties, 54% – vykdomosios funkcijos, 50% – kalbos ir praksio, 46% – vizualinės erdvinės orientacijos bei konstrukcinės funkcijos, o 35% dėmesio ir darbinės atminties sutrikimus [47]. Autoriai nurodo, kad taip pat rėmėsi PJSA kriterijais, tačiau testų vertinimo principai nėra aprašyti. Šiek tiek didesnį nei mūsų darbe bendrą LKS dažnį galėjo lemti ir imties ypatumai: šio tyrimo pacientai buvo vyresni (61±6,6 m.) ir šiek tiek sunkesnės būklės nei mūsų tiriamieji (UPLVS 36,5±10,8 balo), jų vartojamų vaistų dozės didesnės (vidutinis LDE 542±304 mg). Šios studijos autorių apibūdintas ankstyvos PL kognityvinis profilis labai heterogeniškas: daugiau nei pusei tiriamųjų nustatytas amnestinis LKS pobūdis, o rečiau – frontalinis požievinis, o 92% tiriamųjų konstatuotas kelių domenų LKS.

Dauguma autorių teigia, kad dažnesnis vieno domeno LKS nei kelių, ir vyrauja frontostriatinis pažeidimas prieš amnestinį. CAMPAIGN tyrime PL-LKS tipai buvo šie: 58% vieno domeno LKS (34% frontostriatinis, 24% temporalinis), 42% kelių domenų LKS [7]. ParkWest tyrime [9-11] 62,2% nustatytas ne amnestinio tipo (frontostriatinis) LKS, o amnestinis, atitinkamai, buvo retesnis – 24,3% vieno domeno, 10,8% kelių domenų.

Dauguma autorių teigia, kad dažnesnis vieno domeno LKS nei kelių, ir vyrauja frontostriatinis pažeidimas prieš amnestinį. Pagal D.Aarsland, vieno domeno LKS nustatytas 19,5% populiacinio PL tyrimo pacientų, o 6,3% diagnozuotas daugybinis LKS.

Remdamiesi mūsų darbo duomenimis, dažniausiai nustatėme dėmesio ir darbinės atminties domeno galimą LKS (14%), rečiau – vizualinės erdvinės funkcijos (7%) ir vykdomosios funkcijos (6%) galimą PL-LKS. Visi nustatyti domenų pažeidimai labiau būdingi kaktiniam požieviniam (frontostriatinės funkcijos) sutrikimui. Nepavyko dviejų testų rezultatais pagrįsti epizodinės atminties LKS lygmens sutrikimo. Išvadų apie daugybinį domenų pažeidimą daryti negalėjome, atsižvelgiant į tai, kad atlikome 9, o ne 10 testų. Apibendrinę PAL ir GNT testų rezultatus, galimą instrumentinį žievinį (temporalinį) sutrikimą nustatėme 9 (7,8%) ankstyva PL sergantiesiems, tačiau tai daugiau funkcinis-anatominis negu klinikinis vienetas. Kita vertus, A. Blackwell suderinęs PAL ir GNT testus, nustatė šio derinio 100% jautrumą, prognozuojant LKS konversijos į demenciją tikimybę [308], o C.M. Bird nurodė, kad šie testai kartu atskiria subtilius kognityvinius pakitimus.

201 m. R.Chamberlain ir A. Blackwell CANTAB sistemos testais tyrė subjektyvių skundų atmintimi turinčių, depresija sergančių ir Alzheimerio ligos pacientų grupes ir nustatė, kad PAL, SRM, RVP testų pakitimai demonstruoja kognityvinės būklės blogėjimą, o didelę konversijos tikimybę į demenciją rodo PAL testo 6 pakopos klaidų skaičius, pradinis SRM teisingų ir RVP pirmo bloko rezultatas, tačiau šių rodiklių pritaikyti nepavyko: pacientų ir kontrolinių asmenų RVP A bloko rezultatas bei klaidų skaičius PAL 6 pakopos metu reikšmingai nesiskyrė.

Nors šie autoriai tyrė nediferencijuoto LKS bei Alzheimerio ligos populiacijas, tačiau ir PL tyrėjai nurodo, kad epizodinės atminties sutrikimas, cholinerginis pažeidimas yra savarankiški greitesnio demencijos išsivystymo veiksniai. CAMPAIGN studijoje 8% PL pacientų buvo nustatytas izoliuotas smilkininės skilties funkcijos sutrikimas, pagrįstas CANTAB sistemos PRM testu, kuris kartu su semantinės funkcijos sutrikimu buvo stipriausi kognityviniai PL-D prognoziniai rodikliai (kartu su rigidiškumu ir bradikineze).

Taigi, remiantis mūsų rezultatais, sergant ankstyviausia motorine PL vyrauja frontostriatinių funkcijų – dėmesio ir darbinės atminties, vizualinės erdvinės orientacijos bei vykdomosios funkcijos – sutrikimas. Daugiau nei ketvirtadaliui ankstyva PL sergančiųjų galima įtarti su PL susijusį lengvą kognityvinį sutrikimą, atitinkantį PJSA rekomendacijose nurodytus galimo LKS kriterijus [16]. Žievinį temporalinį kognityvinio sutrikimo profilį galima įtarti 7,8% sergančiųjų ankstyva PL.

Formulavome hipotezę, kad **ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų dėmesio, darbinės atminties ir valdomosios funkcijos sutrikimas negydant koreliuoja su UPLVS įvertintu ligos sunkumu.** C.C.Janvin [310], M.Polleti [160], K.A.Jellinger,[311] T.Foltynie [7], D.Aarsland [9-11] ir dauguma autorių nurodo, kad PL progresuojant kognityvinių sutrikimų laipsnis koreliuoja su įprastais ligos sunkumo kriterijais: stadija pagal Hoehn-Yahr, funkcine būkle pagal UPLVS, ligos trukme, kasdienės veiklos sutrikimu ir motorinių simptomų našta[1-12,]. Dažniausiai šie tyrimai įtraukia pažengusia liga sergančiųjų populiacijas ir tiria su PL susijusios demencijos išsivystymo veiksnius. Ankstyvos PL tyrimuose sąsajos nėra tokios akivaizdžios, nes pati ligos trukmė, paprastai subjektyviai fiksuojama nuo motorinių simptomų išsivystymo, nėra tikroviškos situacijos rodiklis, funkcinė būklė pagal UPLVS būna nesunki, be to, būtina atsižvelgti į PL gydyti skiriamų vaistų vartojimą [8,9, 155,157, 312,313].

H.C.V.Pfeiffer [63] 2013 m. nurodė, kad ankstyvos PL-LKS buvo susijęs su sunkesne bendra ir motorine būkle pagal UPLVS, bradikineze bei rigidiškumu, labiau simetriškai pasiskirsčiusiais motoriniais simptomais, tačiau nepriklausė nuo ligos trukmės.

Kognityvinių funkcijų tyrimo rezultatų ryšys su ligos stadija, UPLVS įverčiu bei motorinių simptomų našta. Tirdami dėmesio ir darbinės atminties rodiklių ryšį su įprastais PL sunkumo rodikliais (stadija pagal Hoehn-Yahr skalę, funkcinės būklės įverčiais, subjektyvia trukme bei laiku nuo diagnozės nustatymo), konstatavome reikšmingą dėmesio apimties, selektyvumo, pastovumo bei intensyvumo sąsają su funkcinės būklės sunkumu. Dėmesio ir darbinės atminties apimtis (SSP) reikšmingai neigiamai koreliavo su PL stadija pagal Hoehn-Yahr, subjektyvia ligos trukme nuo simptomų pradžios ir laiku nuo PL diagnozės nustatymo, su bendru UPLVS įverčiu, taip pat su kasdienės veiklos ir motorinės būklės poskalių rezultatais, bet nekoreliavo su kognityvinės ir komplikacijų poskalių įverčiais. Dėmesio selektyvumo ir reakcijos greičio rodikliai (CRT) buvo labiau sutrikę pacientų, kurių PL simptomai pasireiškė dominuojančioje kūno pusėje ir koreliavo su motorine būkle pagal UPLVS III poskalės įvertį. Dauguma dėmesio intensyvumo rodiklių (RVP) reikšmingai neigiamai koreliavo su bendru UPLVS įverčiu, kasdienės veiklos poskale (UPLVS II) ir motorine būkle (UPLVS III). Su kognityvine ir nuotaikos poskale (UPLVS I) koreliavo tik bendras klaidingų avarinių signalų skaičius ir reakcijos laikas. Tirdami ligos generalizacijos įtaką dėmesiui, nustatėme, kad ligos sunkumo rodikliai silpnai veikė erdvinio dėmesio apimtį bei intensyvumą atspindinčių rodiklių sklaidą, taigi, dėmesio sutrikimas yra savarankiškas PL simptomas, sutrinka jau pradinėje motorinėje PL stadijoje, tačiau UPLVS skale išreikštas

ligos sunkumas ir tolesnis ankstyvos ligos progresavimas į motorinių simptomų generalizaciją nėra jį lemiantis veiksnys.

Darbinės regimosios ir erdvinės atminties rodikliai (SRM, SWM) koreliavo su PL stadija, funkcinės būklės sunkumu pagal UPLVS, kasdienės veiklos, motorinės poskalės įverčiais, silpnai koreliavo ir su PL trukme nuo subjektyvių simptomų pradžios. Su kognityvine poskale koreliavo tik regimosios atminties rodikliai. Su erdvinės ir regimosios darbinės atminties operatyvumu susijęs progresuojantis psichomotorinės reakcijos greičio sulėtėjimas geriau atspindėjo didėjančią ligos simptomų naštą pagal UPLVS, tačiau jo negalima buvo pagrįsti vien PL sunkumu. Taigi, erdvinės regimosios atminties sutrikimas – savarankiškas ankstyvai PL būdingas procesas, sunkėjantis didėjant bendrai ligos naštai.

Tik apsisprendimo greitį ir planavimo tempą nusakantys vykdomosios funkcijos rodikliai OTSMelatco ir OTSMelatch koreliavo su funkcine būkle pagal UPLVS, kasdienės veiklos poskale UPLVS II ir motorine būkle pagal UPLVS III. Su nuotaikos ir intelekto poskalės įverčiu UPLVS I koreliavo tik apsisprendimo laikas OTSMelatch, o kiti rodikliai su šia poskale reikšmingai susiję nebuvo. OTS Sprendimų priėmimo kokybės rodikliai su funkcine pacientų būkle nekoreliavo, bet rizikingų situacijų sprendimų kokybės rodiklis (CGTqdema) koreliavo su visais UPLVS įverčiais. Impulsyvumo ir savikontrolės rodikliai nebuvo susiję su PL sunkumu. Ilgesnis laikas nuo PL diagnozės nustatymo koreliavo su didesniu vidutiniu bandymų skaičiumi iki teisingo atsakymo. Taigi, galime padaryti išvadą, kad, nors su rizika nesusijusių sprendimų ir planavimo kokybė bei trumpalaikės atminties apimtis ankstyvos PL metu tiesioginio ryšio su UPLVS įvertintu ligos sunkumu neturi, o rizikos reikalaujančio elgesio strategijos ir sprendimų priėmimo kokybė mažai susijusi su ligos sunkumo kriterijais, bet aukštosios CNS funkcijos veiklos sąlygas diktuojantis mąstymo tempas ir apsisprendimo greitis tiesiogiai koreliuoja su PL sunkumu pagal UPLVS bei motorinių simptomų našta. Frontalinių simptomų ryšį su ligos sunkumu nurodo ir kiti autoriai [208]. Tirdami epizodinę atmintį, pastebėjome, kad tik vienintelis jai specifiškas rodiklis (PAL stadijos, pasiektos pirmu bandymu) vidutiniškai koreliavo su tremoro sunkumu pagal UPLVS 20 bei kasdienės veiklos įverčiu UPLVS II. Kiti ryšiai buvo silpnesni, bet nei vienas PAL rodiklis nekoreliavo su bradikineze ir ašiniais simptomais. Svarbiausi išmokimo testo rodikliai su visuminiu PL sunkumu, įvertintu UPLVS skale, nekoreliavo, o būtent regos stimulų interpretaciją ir elgesio strategiją demonstruojantys PAL rodikliai buvo susiję su ligos sunkumu ir motorinių simptomų našta. Todėl padarėme išvadą, kad ankstyvoje PL stadijoje ligos sunkumas, išreikštas UPLVS įverčiu ir PL stadija, nekoreliuoja ir nesąlygoja epizodinės atminties bei

išmokimo rodiklių, įvertintų PAL testu, sklaidos, taigi, tiesiogiai su trumpalaike atmintimi nėra susijęs.

Ištyrę įvardinimo ryšį su motorinių PL simptomų įvairove, nustatėme, kad semantinės atminties ir įvardinimo rezultatas nekoreliavo nei su PL trukme, nei su stadija pagal HY, nei su funkcinės būklės sunkumu pagal UPLVS. GNTtoco buvo susijęs su PL sunkumu reikšmingai, tačiau silpnai (daugialypės regresijos koeficientas R=-0,233, p=0,019), ir ligos sunkumo įvertis semantinės funkcijos tyrimo rezultato paaiskinti negali (determinacijos koeficientas R^2=0,054). Taigi, semantinės funkcijos sutrikimas ankstyvos PL metu yra savarankiškas, nuo bendro PL sunkumo nepriklausantis veiksnys. Šios išvados sutampa su G.G.Brown, B.Hanna-Plady[186], A.J.Angwin, D.A. Copland ir kitų mokslininkų nuomone [301-303]. Dauguma autorių sieja kognityvinių funkcijų sutrikimus su dažnesniais autonominiais simptomais, ypač ortostatine hipotenzija [314]. Mūsų tyrimo pacientams su padėties keitimu susijusio patologinio širdies ritmo bei kraujospūdžio svyravimo nenustatėme. Taip pat nebuvo reikšmingo kognityvinių rodiklių ryšio su obstipacijomis, nikturija, sensoriniais simptomais. Šie duomenys atitinka W.Poewe, E.Y.Uc nurodytus rezultatus [314,315].

Kognityvinių funkcijų sutrikimo ryšys su motorinių simptomų įvairove bei lateralizacija. Mūsų tyrime PL klinikiniai tipai buvo tokie: 62 ligoniams (53,9%) vyravo tremoras, 49 (42,6%) – rigidiškumas, o 4 pacientų (3,4%) visi motoriniai simptomai buvo lygiaverčiai (tremoras, rigidiškumas, bradikinezė). Dauguma autorių nurodo skirtingas sąsajas tarp motorinių simptomų tipo ir lateralizacijos bei kognityvinių faktorių. Dažniau teigiama, kad kognityvinis sutrikimas susijęs su hipokineziniu – rigidiniu sindromu, posturalinio nestabilumo bei eisenos sutrikimo sindromu (angl. *postural instability and gait disorder,* PIGD), bet ne su tremoru, nes tremoras – daugiau serotoninerginiu ryšiu pagrįstas fenomenas, labiau koreliuoja su nuotaikos sutrikimais. Mūsų tyrime dalyvavusių pacientų pusiausvyra buvo gera, jų eisenos pakitimai – minimalūs. Dauguma autorių, tirdami lateralizacijos įtaką, pacientus skirsto pagal simptomų vyravimą dešinėje ar kairėje pusėje [202]. Savo darbe skirstėme pacientus pagal motorinių simptomų lateralizaciją vyraujančios kūno pusės atžvilgiu, remdamiesi tuo, kad būtent žievinių funkcijų lokalizacija sąlygoja kūno pusės dominavimą[316,317].

Nustatėme tik trijų testų (OTS, SRM, PAL) rezultatų sąsajas su motorine ligos įvairove, iš jų stipriausiai – planavimo ir sprendimo funkcijos rodiklių. Apsisprendimo ir mąstymo tempo sulėtėjimas koreliavo su sunkesniu ašinių simptomų įverčiu pagal UPLVS III. Tiriamieji, kurių bradikinezija buvo sunkesnė, ilgiau užtruko spręsdami užduotį iki teisingo pasirinkimo.

Išskirčių analizė parodė, kad OTS testą blogiausiai atliko tie pacientai, kuriems vyravo tremoras, jų motoriniai simptomai dažniau buvo sunkesni dominantinėje kūno pusėje: labiausiai skyrėsi jų pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius OTSProfir, kuris atspindi temporalinio sprendimo kokybę. Erdvinės orientacijos pablogėjimas buvo ryškesnis pacientų, kuriems vyravo bradikinezija ir rigidiškumas, nei tų, kuriems vyravo tremoras, taip pat asmenų, kurių motoriniai simptomai vyravo nedominantinėje pusėje. PAL stadija, pasiekta pirmu bandymu, vidutiniškai koreliavo su tremoro sunkumu, bet nei vienas PAL rodiklis nekoreliavo su bradikineze ir ašiniais simptomais. CRT, RVP, SSP, SWM, GNT, CGT nepriklausė nuo vyraujančio motorinių simptomų tipo – reikšmingai nesiskyrė pacientų, kuriems vyrauja tremoras, ir pacientų, kuriems vyrauja bradikinezė ar rigidiškumas.

Todėl padarėme išvadą, kad tarpusavyje susijęs vykdomosios funkcijos laiko planavimo ir mąstymo tempo sutrikimas bei regos erdvinės orientacijos pablogėjimas ir bradikinezinis-rigidinis PL potipis, o kognityvinių rodiklių ryšys su tremoru nedidelis, ir labiau nedopaminerginio ponūdžio, kas sutampa su literatūros duomenimis. Vykdomosios funkcijos kokybiniai rodikliai nėra reikšmingai susiję su dominuojančiu motorinių simptomų tipu ar klinikiniu heterogeniškumu. Erdvinės orientacijos pablogėjimas susijęs su motorinių simptomų vyravimu nedominantinėje pusėje, užduoties sprendimo strategija – su ženklesniu motorinių simptomų išreikštumu dominantinėje kūno pusėje, tačiau visuminio reikšmingo motorinių simptomų lateralizacijos ir kognityvinių sutrikimų ryšio, sergant ankstyva PL, nenustatėme. Šie duomenys atitinka literatūros šaltiniuose aprašytuosius: neseniai paskelbtos portugalų studijos tyrėjai patvirtino, kad su blogesne kognityvine būkle susijęs netremorinis ligos tipas, ašiniai simptomai, eisenos sutrikimas ir dizartrija [208].

L.X.Blonder su kolegomis nustatė, kad pacientai, kurių motoriniai simptomai vyrauja dešinėje (atspindi dažniau pasitaikančio dominuojančio – kairiojo pusrutulio pažeidimą), blogiau atlieka žodines užduotis, o tie, kurių simptomai vyrauja kairėje (pažeistas dažniau nedominuojantis – dešinysis pusrutulis), blogiau atlieka regos erdvinės orientacijos reikalaujančius veiksmus [202]. .

2012 m. italų studijos, vadovaujamos R.Erro, rezultatai rodo, kad ankstyva PL sergančiųjų tarpe nei motorinių simptomų lateralizacija (skiriant grupes pagal dešinę ir kairę simptomų vyravimo puses), nei dominuojantis tipas su kognityviniais simptomais ryšio neturi [207].

Taigi, išnagrinėję su hipoteze apie kognityvinių funkcijų ir PL sunkumo rodiklių ryšį susijusius darbo rezultatus, teigiame: ankstyva Parkinsono liga sergančių asmenų dėmesio, darbinės atminties ir vykdomosios funkcijos sutrikimas negydant tiesiogiai koreliuoja su ligos stadija, UPLVS skale įvertintu Parkinsono ligos sunkumu bei motorinių simptomų našta.

Epizodinės atminties, su rizika susijusio elgesio strategijos ir semantinės atminties tyrimo rezultatai su Parkinsono ligos sunkumu tiesioginio ryšio neturi. Vykdomosios funkcijos ir regos erdvinės orientacijos sutrikimas sergant ankstyva PL labiau susijęs su bradikinezija ir rigidiškumu nei su tremoru.

Įvertinę literatūros duomenis apie juodosios medžiagos pakitimų sąsajas su funkcine PL sergančiųjų būkle, iškėlėme hipotezę, **kad ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijos nesusijusios su TKS metodu nustatytu galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos padidėjusio echogeniškumo ploto dydžiu.** JM hiperechogeniškumo, nustatomo 67-95% PL sergančiųjų ir 3-9% nesergančiųjų [53, 54, 135-137,143,145-147], tyrimai Lietuvoje pradėti neseniai. Dauguma tyrėjų nurodo, kad JM hiperechogeniškumas PL metu yra stabilus, nekintantis fenomenas [53,146,147]. PL kognityvinių funkcijų ir TKS rezultatų ryšio tyrimai yra negausūs ir apsiriboja PL-D. Nurodoma, kad PL be demencijos ir PL-D pacientų vidurinių smegenų ir pamato branduolių TKS rezultatai nesiskiria, o vienintelis PL-D būdingas radinys, sutampantis su MRT duomenimis, – galvos smegenų skilvelių sistemos dilatacija [316-318].

U.Walter ir D.Berg duomenimis, bendras TKS specifiškumas demencijai tėra 20%, jautrumas 99%, galimybių santykis 3,58 (2,12–6,06), p= 0,001 [144,145].

Ankstyvos PL arba prospektyviniuose stebėjimo tyrimuose dažniausiai taikomas TKS ir uoslės bei motorikos vertinimo kompleksas, kartais kartu su dopaminerginės presinapsinės disfunkcijos vaizdinimu galvos smegenų RKT [48, 49]. Jokių ankstyvos PL metu vykstančių subtilių pažinimo funkcijų pakitimų ir JM hiperechogeniškumo tyrimų aptikti nepavyko, taip pat neradome jokių tyrimų, kurie nagrinėtų kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatų ir TKS radinių ryšį.

Mūsų tyrime JM hiperechogeninis signalas stebėtas 98,4% pacientų, kuriems buvo įmanoma vertinti galvos smegenų kamieną. PL grupės asmenų TKS būdu ištirtas vidutinis galvos smegenų kamieno JM padidėjusio echogeniškumo plotas buvo 0,26±0,10 cm² ir reikšmingai viršijo kontrolinių asmenų rodiklį (0,13±0,04 cm², p=0,000). Nustatėme, kad vienpuse PL sergančiųjų JM plotas buvo reikšmingai didesnis priešingoje motoriniams simptomams pusėje. Šie radiniai sutampa su D.Berg, G.Becker duomenimis [144-146].

LSMU atliekamo tyrimo autoriai taip pat nustatė, kad kontralateralinis vyraujantiems motoriniams simptomams dešinės JM pusės plotas buvo didesnis [321]. Mūsų apskaičiuotas TKS JM ploto nustatymo metodo jautrumas atskiriant sergančiuosius PL nuo nesergančiųjų 90,4%, bendras klasifikavimo tikslumas 75,8%, gauta slenkstinė vertė – 0,23 cm². LSMU tyrėjų nurodytas JM hiperechogeniškumo tyrimo jautrumas PL, kai slenkstinė vertė 0,20 cm²,

94,3%, specifiškumas, lyginant su kita kohortos dalimi, 63,3%, tyrimo metu gauta slenkstine vertė 0,26 cm². Taigi, nors tiriamųjų grupės buvo kitos (LSMU tyrime – PL, parkinsoninis sindromas, nesusiję su PL LKS ir demencija, kitos ligos), tačiau rezultatai yra panašūs.

Tirdami kognityvinių funkcijų ir TKS radinių ryšį, nusprendėme, kad pastebėtas vieninteli silpnas vidutinio JM ploto koreliacinis ryšys su OTS testo latencijos laiku iki teisingo pasirinkimo nėra specifiškas, nes kontrolinių asmenų grupėje taip pat nustatyti pavieniai silpni koreliaciniai ryšiai tarp JM vidutinio ploto ir užduoties atlikimo laikų; be to, JM vidutinis plotas taip pat nebuvo susijęs su jokiais mūsų tirtais klinikiniais pažinimo funkcijų veiksniais: amžiumi, nuovargiu, miego kokybe, mieguistumu, depresiškumu ir nerimu. Nustatėme silpną JM vidutinio ploto ryšį su erdvinės regimosios atminties užduočių atlikimo greičiu bei rizikos įvertinimo koeficientu, tačiau, remiantis regresine analize, nei erdvinės regimosios atminties, nei elgesio rizikos reikalaujančių situacijų metu JM hiperechogeninio ploto dydžiu paaiškinti negalima.

Tikslindami radinius atskyrėme pogrupius pagal mokslininkų dažniausiai nurodomą JM padidėjusio echogeniškumo ploto slenkstinę vertę 0,20 cm², nes mažesnis plotas laikomas būdingesniu nesergantiesiems PL (normaliu), o lygus ir didesnis nei 0,20 cm² – padidėjusiu [145,146]. Su JM ploto padidėjimu virš slenkstinės ribos > 0,2 cm² buvo reikšmingai susijęs blogesnis dėmesio sutelktumas ir pastovumas, sprendimo ir planavimo greitis, darbinė bei epizodinė atmintis, tačiau priežastinio ryšio įrodyti nepavyko. Šios pacientų grupės didesnis depresiškumas, blogesnė miego kokybė ir sunkesnė bendra funkcinė būklė pagal UPLVS rodo sunkesnę šių pacientų PL, taigi pažinimo funkcijų sutrikimas galėtų būti susijęs su tolesniu PL patofiziologinių procesų progresavimu, kai juodosios medžiagos plotas viršija slenkstinę vertę. Dėmesio apimtis, semantinė atmintis bei įvardinimas ir sprendimų kokybė su rizika susijusio elgesio metu su JM ploto padidėjimu virš slenkstinės 0,2 cm² vertės nebuvo nesusiję.

Remdamiesi gautais rezultatais, teigiame, kad reikšmingos TKS išmatuoto vidutinio JM ploto dydžio įtakos ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų kompiuterizuoto tyrimo rezultatams nėra.

Planuodami tyrimą, iškėlėme hipotezę, kad **ankstyva PL sergančių asmenų frontostriatinės funkcijos (darbinė atmintis, regos erdvinė orientacija, vykdomoji funkcija) susiję su presinapsinio dopamino reabsorbcijos transporterio koncentracija dryžuotame kūne, nustatyta RKT su I^{123}-FP-CIT būdu.**

Vaizdinimo tyrimai įrodo, kad PL metu išsivystantis vykdomosios funkcijos sutrikimas susijęs su nutrūkusiu ryšiu tarp nigrostriatinių ir mezokortikinių struktūrų: pacientams,

kuriems diagnozuoti planavimo, strategijos kūrimo sutrikimai, RKT su [123-I]- ioflupanu nustatomas presinapsinio dopamino transporterio kiekio sumažėjimas *putamen* ir dorsalinėje uodeguotojo branduolio srityje [55,56]. PET su [18F]-fluorodopa būdu nustatyta koreliacija tarp uodeguotojo branduolio galvos dopaminerginės degeneracijos ir PL-KS [320].

PET su [11C]-raklopridu įrodo, kad vykdomųjų funkcijų sutrikimas ankstyvos PL metu susijęs su sutrikusia nigrostriatine dopaminergine funkcija [56]. Tiriant PL pacientus, sergančius demencija, PET su [18F]-fluorodopa nustatomas mažesnis preparato telkimasis mezokortikinėje ir uodeguotojo branduolio srityje.Apskritai, ankstyvos PL studijose RKT su *Datscan* dažniau naudojama diagnozei patikslinti, o ligos patofiziologiniams mechanizmams vaizdinti pasirenkama PET arba funkcinė MRT [219,322].

Mūsų duomenimis, su presinapsine dopaminergine dryžuotojo kūno disfunkcija stipriausiai koreliavo sumažėjusi dėmesio apimtis ir selektyvumas, sulėtėjęs mąstymo tempas, mažiau, tačiau reikšmingai, – susilpnėjusi erdvinė orientacija ir darbinės atminties kokybė užduočių metu, impulsyvumo rodiklis. RKT rezultatų ir vykdomosios funkcijos bei impulsyvumo sąsajos atitinka literatūros šaltinių duomenis. Pagal R.Cilia, PL pacientams, kuriems nustatytas impulsų kontrolės sutrikimas, RKT su *Datscan* stebėtas susilpnėjęs radioligando telkimasis ventralinėje dryžuotojo kūno dalyje [323].

Nenustatėme reikšmingo presinapsinės dopaminerginės disfunkcijos ryšio su greito regos stimulų apdorojimo, semantinės atminties ir įvardinimo, epizodinės atminties rodikliais. D. J. Brooks, M. Asahina, N. I. Bohnen nurodo, kad nedementiškų PL pacientų epizodinės atminties pablogėjimas labiau susijęs su cholinergine disfunkcija [324], o A.J. Stoessl, Y.Agid su bendraautoriais teigia, kad šiems kognityviniams sutrikimams (ypač regos erdvinei orientacijai, semantinei funkcijai) turi įtakos noradrenerginė, serotonerginė ir cholinerginė žievės deaferentacija [325].2014 m. pradžioje pasirodžiusiame straipsnyje T.Wakamori su kolegomis nurodo, kad, atlikę RKT, nustatė PL sergančijų regos erdvinės orientacijos bei atpažinimo sutrikimo ryšį su parietalinių, okcipitalinių skilčių ir dorzolateralinės prefrontalinės žievės hipoperfuzija, o kognityvinių sutrikimų laipsnis koreliavo su PL sunkumu [316]..

Įdomus mūsų tyrimo radinys, kad ankstyviausios motorinės PL metu vidutinis *Datscan* telkimas vyraujantiems motoriniams simptomams priešingos pusės kiaute *Putamen* koreliavo su dėmesio selektyvumo ir pastovumo rodikliais - pasirinkimo reakcijos į stimulą bei regos stimulų apdorojimo laiku, atpažintų sekų ir visų klaidų skaičiumi. Danų autoriai, taikę panašius dėmesio tyrimo CANTAB testus ir RKT su *Datscan*, nevertino sąsajų tarp dopamino transporterio deficito ir kognityvinės būklės, o RKT tyrimą atliko diagnozei

patvirtinti [63]. Tačiau 2013 m. P.Jokinen su kolegomis [21] ir Y.Sawada su bendraautoriais [14], dėmesio bei vykomosios funkcijos tyrimus ankstyvos PL metu sugretinę su FDG-PET, paskelbė, kad dėmesio, mąstymo tempo, darbinės atminties sutrikimas susijęs su frontostriatine disfunkcija. Taigi, mūsų rezultatai patvirtina suomių bei japonų tyrimų išvadas ir liudija, kad dėmesio sutrikimas – specifiškas presinapsinei dopaminerginei disfunkcijai ankstyvos PL rodiklis.

Taigi, ištyrę ryšį tarp pažinimo funkcijų kompiuterizuoto tyrimo rezultatų ir RKT nustatyto 123-joflupano telkimosi galvos smegenų pamato branduoliuose, išreikšto Put/NC santykiu, nustatėme, kad mažėjantis dopaminerginis rezervas neigiamai veikia darbinės atminties kokybę, laiko planavimą, mąstymo tempą ir dėmesio selektyvumą. RKT nustatytas bendras dopamino transporterio deficitas dryžuotame kūne labiausiai susijęs su erdvinės dėmesio apimties ir darbinės atminties rodikliais. Impulsyvumas koreliuoja su presinapsine dopaminergine disfunkcija, tačiau priežastinio ryšio nustatyti nepavyko. Semantinė ir trumpalaikė atmintis su RKT nustatytu 123-joflupano telkimosi dryžuotame kūne laipsniu nesusijusi.

Literatūros šaltiniuose yra PL tyrimų, kuriuose autoriai lygina RKT su *Datscan* ir smegenų kamieno TKS rezultatus [54,144], tačiau neradome tokių, kurie vertintų struktūrinių ir funkcinių strionigralinės sistemos pakitimų ryšį su ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijomis. Mums pavyko surasti tik vieną su anatominiu ekstrapiramidinės sistemos degeneracijos žymeniu ir sutrikusia dopaminergine transmisija drauginiu ryšiu susijusį rodiklį, kuris atspindi darbinės atminties operatyvumą. Remiantis mūsų atlikto ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų, įvertintų kompiuterizuotais testais, ryšio su biologiniais žymenimis tyrimo rezultatais, ne visos pažinimo funkcijos sergant ankstyva PL susijusios su dopamino stoka ekstrapiramidinėje sistemoje, ir beveik visos tiesiogiai nesusijusios su juodosios medžiagos hiperechogeninio ploto padidėjimu. Vienintelis šių skirtingus PL substratus atspindinčių veiksnių kognityvinis susikirtimo taškas – darbinės atminties operatyvumas, kuris, patomorfologinei ir patofiziologinei ligos naštai didėjant, mažėja.

Postulavome, kad ankstyva **PL sergančiųjų ir nesergančiųjų asmenų pažinimo funkcijoms poveikį turintys klinikiniai veiksniai skiriasi**, norėdami pabrėžti PL metu išsivystančio kognityvinio sutrikimo specifiškumą. Mūsų tyrime nebuvo pacientų, sergančių kliniškai nustatytais sunkiais depresiniais, suvokimo ar somatiniais sutrikimais, ir todėl logiška, kad remiantis HAD skale, nenustatėme gilios depresijos. Tačiau mieguistumo, nuovargio, nakties miego kokybės tyrimas objektyviai atspindėjo ankstyvos PL pacientų

grupės simptomus, kurie buvo reikšmingai sunkesni negu kontrolinių grupėje. Šis dėsningumas būdingas daugumai ankstyvos PL atvejo/kontrolės tyrimų. Mūsų tyrimo duomenimis, PL sergančiųjų pažinimo funkcijos, priklauso nuo demografinių veiksnių ir klinikinių motorinių bei nemotorinių simptomų sąveikos. Geriausia regresinės analizės metu sudaryta diskriminacinė charakteristika nurodo, kad erdvinė dėmesio apimtis priklauso nuo motorinės būklės sunkumo, išsilavinimo, mieguistumo, depresiškumo ir miego kokybės. Multifaktorinės įtakos taisyklė galioja ir kitiems rodikliams. Ankstyva PL sergančiųjų dėmesio, darbinės atminties, planavimo funkcija labiausiai susijusi su PL sunkumu ir motorine būkle. Palyginę kitų veiksnių ryšį su pažinimo funkcijomis pacientų ir kontrolinių tiriamųjų grupėse, nustatėme, kad konkrečius domenus atspindinčių kognityvinių funkcijų svarbiausi rizikos veiksniai skiriasi: ankstyva PL be demencijos sergančiųjų dėmesys ir elgesio strategija labiausiai susijusi su nuovargiu, darbinė atmintis – su amžiumi ir išsilavinimu, o trumpalaikė atmintis – daugiau su amžiumi, depresija ir miego sutrikimais. Kontrolinių asmenų pažinimo funkcijos, remiantis kompiuterizuotų testų rezultatais, labiausiai priklauso nuo amžiaus, išsilavinimo ir mieguistumo.

Įvairūs autoriai dažniausiai nurodo apibendrintą konkrečių veiksnių poveikį kognityvinėms funkcijoms, o ne konkretizuoja pagal domenus. Daugumos tyrimų duomenimis, PL-LKS dažniausiai susijęs su vyresniu amžiumi apžiūros bei PL pradžios metu, vyriška lytimi, depresija bei sunkesniais pačios PL kriterijais [9,10]. Tačiau kai kuriuose prospektyviniuose tyrimuose nenustatyta demografinių skirtumų tarp PL pacientų su LKS ir neturinčių kognityvinių sutrikimų.

T.Foltynie su Kembridžo kohortos tyrimo bendraautoriais pabrėžė būtent amžiaus ligos pradžioje bei ištyrimo metu svarbą kognityvinių funkcijų sutrikimui, nes PL pacientai, kuriems nebuvo LKS požymių, buvo jaunesni, jų premorbidinio intelekto tyrimo rezultatai buvo geresni [7]. 2013 m. H.C.V.Pfeiffer [63] nurodė, kad ankstyvos PL-LKS buvo susijęs ne tik su sunkesniais motoriniais simptomais, bet ir su trumpesne mokymosi trukme, tačiau nepriklausė nuo amžiaus ligos pradžioje bei ištyrimo metu. Mūsų duomenimis, su amžiumi bei mokymosi trukme stipriau buvo susiję kontrolinių tiriamųjų pažinimo funkcijos; PL sergančiųjų vyresnis amžius turėjo įtakos trumpalaikės ir darbinės atminties sutrikimui, o trumpesnė mokymosi trukmė – darbinei atminčiai, erdvinei dėmesio apimčiai bei regos erdvinei orientacijai. Su ilgesne mokymosi trukme buvo susijęs ir PL sergančiųjų, ir kontrolinių asmenų geresnis įvardinimo rezultatas. Esminių pažinimo funkcijų skirtumų tarp lyčių nenustatėme.

Populiacinės vokiečių studijos GEPAD (angl. *German study of Epidemiology of Parkinson's disease with Dementia*) duomenimis [57,58], ištyrus 1449 pacientus 315 gydymo įstaigų, 28,6% iš jų nustatyta demencija pagal DSM-IV kriterijus, 33,6% – depresija, ir tik 29,4% tiriamųjų nenustatyra nei kognityvinių, nei psichiatrinių sutrikimų. Šios studijos autorių teigimu, būtent depresija, kuri būdinga jau ankstyvai PL ir susijusi su ligos sunkumu, yra savarankiškas kognityvinių sutrikimų rizikos veiksnys, o ne amžius ar ligos trukmė.

Y.Bogdanova [326] ir A.Cronin-Golomb nurodo, kad sergant PL be demencijos kognityvinė būklė nekoreliavo su depresija ir apatija, tačiau blogesnis neverbalinių užduočių atlikimas, vykdomoji ir regos erdvinė disfunkcija buvo susiję su aleksitimija, kuri koreliavo su ligos stadija.

Mūsų tyrime sprendimo ir planavimo, dėmesio intensyvumo ir apimties, epizodinės atminties bei semantinės funkcijos rodikliai buvo reikšmingai susiję su bendru HAD įverčiu ir depresiškumu pagal HADD, o užduočių sprendimo laiko charakteristikos taip pat koreliavo su HADN. Kontrolinėje grupėje tokio dėsningumo nenustatėme, todėl esame linkę sieti PL sergančiųjų vykdomosios, dėmesio, atminties funkcijų sutrikimus su depresiškumu, specifišku PL.

Nuovargio, bendros miego kokybės pablogėjimo ir nemigos neigiamas poveikis dėmesio, vykdomosios funkcijos tyrimo rezultatams patvirtino pastaraisiais metais skelbiamus kitų autorių duomenis, nors mes naudojome kitus testus [4,5,161-165]. Mūsų tyrime pacientai, patiriantys subjektyviai sunkesnį nuovargį, blogiau ir lėčiau sprendė užduotis, buvo mažiau pastabūs, jų dėmesys greičiau išseko. Kontrolinių asmenų grupėje tokio dėsningumo nenustatėme. Šie rezultatai dar kartą liudija, kad PL sergančiųjų nuovargis yra savarankiškas, su liga susijęs dėmesio bei planavimo ir sprendimų priėmimo kokybės veiksnys. Pacientų mažesnė darbinės atminties apimtis buvo susijusi su blogesne miego kokybe ir koreliavo su subjektyvia poilsio po miego stoka bei galimu paradoksinio miego elgesio sutrikimu (PMES). PMES laikoma savarankišku pažinimo funkcijų blogėjimo veiksniu [41,93], mūsų PL grupės tiriamieji reikšmingai dažniau nurodė galimą REM miego elgesio parasomniją amamnezėje ($p<0,05$).

PL sergančiųjų PAL testo bendras klaidų ir bandymų skaičius koreliavo su PDSS suvokimo sutrikimų (psichozės) domeno įverčiu – tai verčia susimąstyti apie šio testo rodiklių informatyvumą, demonstruojant galimą polinkį klaidingam vizualinių stimulų interpretavimui bei regos iliuzijoms, kurios pastaruoju metu sulaukia vis didesnio susidomėjimo, nes gali būti susijusios su haliucinacijų atsiradimu bei demencijos sindromo vystymusi arba didina vaistų sukelto suvokimo sutrikimo tikimybę. J.Goldman su kolegomis 2013 m. paskelbė JAV atlikto

tyrimo duomenis [327]: ištyrę 93 pacientus pagal PJSA PL-LKS diagnostikos rekomendacijas, įvertinę mieguistumą pagal ESS ir miego kokybę Pitsburgo miego kokybės klausimyno pagalba, autoriai nustatė, kad svarbiausias pažinimo sutrikimo rizikos veiksnys yra mieguistumas, o ne nakties miego kokybė. Mieguistumas šiame tyrime buvo tiesiogiai susijęs su dėmesio ir darbinės atminties, vykdomosios funkcijos, regos erdvinės funkcijos ir visuminiu atminties sutrikimu: pacientų be KS mieguistumo įvertis buvo 7,9±3,7 balo, PL-LKS – 8,8±5,3balo , o PL-D – 12,1±5,0 balo. Mūsų tyrimo pacientų mieguistumo vidutinis įvertis buvo mažesnis (5,97±4,48 balo), tačiau JAV tyrime dalyvavę pacientai buvo sunkesnės būklės (2,0-5,0 stadijos pagal Hoehn-Yahr) ir jų LDE buvo žymiai didesnis. Mūsų tyrimo duomenimis, mieguistumas buvo svarbesnis kontrolinių tiriamųjų kognityvinių funkcijų veiksnys, susijęs su dėmesio selektyvumo, trumpalaikės atminties, sprendimų kokybe bei polinkiu rizikuoti. Pacientų darbinės ir semantinės atminties tyrimo rezultatas priklausė nuo mieguistumo, tačiau tai nebuvo lemiantis veiksnys.

Taigi, PL sergančiųjų ir nesergančiųjų pažinimo funkcijoms įtakos turintys veiksniai skiriasi, o bendras kognityvinis profilis priklauso nuo įvairių klinikinių ir demografinių faktorių sąveikos. Šį teiginį puikiai iliustruoja M.Hu su bendraautoriais pateiktas ankstyva PL sergančiųjų kognityvinės būklės prognozavimo modelis: pažinimo funkcijas atspindintis Monrealio kognityvinio tyrimo (MoCA) rezultatas priklauso nuo PL stadijos pagal HY, funkcinės būklės pagal UPLVS, vykdomosios funkcijos ir regos erdvinės orientacijos testų rezultatų, nerimo, depresijos, uoslės kokybinio tyrimo duomenų, amžiaus, vyriškos lyties ir trumpesnio mokymosi [308]. Mūsų darbo rezultatai patvirtina, kad klinikinėje praktikoje bei moksliniuose tyrimuose, prieš tiriant ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijas, būtina objektyviai įvertinti nuovargio, depresijos, miego kokybės ir mieguistumo įtaką.

Norėdami pabrėžti **pažinimo funkcijų sutrikimų aktualumą, sergant ankstyva PL, formulavome teiginį apie jų neigiamą ryšį su gyvenimo kokybe.** Visi mokslininkai, tiriantys PL problemas, sutaria, kad gyvenimo kokybė blogėja sunkėjant kognityviniam sutrikimui [46,308], tačiau kai kurių nuomone, ji stipriau susijusi su UPLVS negu su pažinimo rodikliais.
Kadangi svarbiausias socialinis kriterijus, skiriantis lengvą kognityvinį sutrikimą nuo demencijos – savarankiškumas, kai kurie autoriai nurodo, kad gyvenimo kokybė iš esmės nenukenčia, kol KS nesiekia demencijos lygio [12,13,328].]

Tačiau yra argumentų, kad net ir subtilūs pažinimo sutrikimai ankstyvos ligos metu veikia gyvenimo kokybę [45] ir yra susiję su didesne demencijos tikimybe [7, 9] per vidutiniškai 10 m. (per 20 m. – 80%).

Didžiausia PL-D išsivystymo tikimybė siejama su neamnestinio tipo vieno domeno PL-LKS, kelių domenų LKS ir ankstyvu vykdomosios funkcijos sutrikimu [158].

Olandijoje vykusio tyrimo duomenimis, gyvenimo kokybė ir demencijos išsivystymas labiausiai priklauso nuo epizodinės ir darbinės atminties rezultatų bei magnetoencefalografijos metu registruojamų beta-bangų (galimybių santykis 27,3, $p<0,001$).[19].

Mūsų duomenimis, ankstyva PL be demencijos sergančiųjų gyvenimo kokybei didžiausią įtaką daro semantinės atminties, elgesio strategijos (impulsų kontrolės, pasirinkimo rizikingų situacijų metu bei loginių sprendimų priėmimo kokybės) ir vizualinės erdvinės orientacijos sutrikimai. Šie duomenys neprieštarauja kitų autorių nuomonei. Psichomotorinių reakcijų greitis mūsų tyrime buvo svarbesnis kontrolinių asmenų gyvenimo kokybei. Abiejų grupių gyvenimo kokybės įverčiui pagal PDQ39 reikšmingą įtaką turėjo dėmesio selektyvumas bei pastovumas ir rizikos vertinimo strategija.

Norėdami nustatyti, kokią vietą kognityviniai faktoriai užima tarp kitų klinikinių ir demografinių rodiklių, kurių visuma sąlygoja gyvenimo kokybę, pasitelkėme regresinę analizę, tačiau modeliavome kartu žingsninės atrankos ir rankiniu būdu, kad išlaikytume klinikinį pagrįstumą. C.Williams-Gray nurodo, kad svarbiausi neigiami gyvenimo kokybės prognoziniai faktoriai – vyresnis amžius, netremorinis motorinių simptomų tipas, didesnis UPLVS įvertis, labiau sutrikęs semantinis sklandumas, penkiakampio kopijavimas, erdvinis atpažinimas ir Londono bokšto (angl. *Tower of London*,TOL) planavimo užduotis [7].

Remiantis mūsų rezultatais, su blogesne ankstyva PL sergančiųjų gyvenimo kokybe pagal PDQ39 stipriausiai susijęs depresiškumas (HAD), labiau sutrikusi regos erdvinė orientacija, atmintis, mažesnė dėmesio apimtis, neadekvatus rizikos vertinimas ir impulsyvumas, sunkesnė PL stadija pagal Hoehn-Yahr bei sensoriniai simptomai (skausmas, uoslės ir skonio sutrikimas) ir tremoras, o gyvenimo kokybė geresnė tų pacientų, kurie vartoja dopaminerginių vaistų ir yra geriau išsimokslinę. Tai, kad pažinimo funkcijų sutrikimas užima lygiavertę vietą tarp kitų su pacientų gyvenimo kokybe tiesiogiai susijusių ankstyvos PL klinikinių simptomų, mūsų nuomone, svarbi žinia klinicistams, formuojant diagnostikos ir gydymo strategiją.

Teigėme, kad **PL gydyti skirti vaistai diferencijuotai veikia atskiras pažinimo funkcijas.**

Šio tyrimo metu pacientų vaistų vartojimo režimas nepasikeitė, todėl atsižvelgėme į skirtumus tarp grupių. Vidutinis levodopos dozės ekvivalentas buvo mažas (145,18±161,44 mg/p), pogrupiai nedideli, todėl išvados daugiau orientacinės. Jas patikslinti galima išplėtus tyrimo imtį, lyginant didesnes monoterapijos grupes tarpusavyje ir kartojant testus dinamikoje. Kai kurie tyrėjai nurodo, kad reikėtų tirti pacientus 2 kartus (vaisto nevartojant ir vartojant), tačiau mūsų tyrime pacientai dažniausiai vartojo pailginto veikimo preparatų, taigi, būtų tekę pažeisti vaistų vartojimo režimą. Yra duomenų, kad dopaminerginis gydymas ankstyvos PL metu gali ir teigiamai [26-30], ir neigiamai veikti pažinimo funkcijas [4,329]. Tiriant levodopos poveikį išmokimui ir dėmesio lankstumui, nustatyta, kad pagerėjo perėjimo nuo vienos prie kitos užduoties kokybė, kurią lemia užpakalinės uodeguotuojo branduolio dalies ryšiai su dorzolateralinės prefrontalinės ir okcipitalinės srities žieve, tačiau sutrinka atvirkštinis išmokimas, susijęs su orbitofrontalinės žievės ir ventralinės dryžuotojo kūno dalies funkciniu ratu, kurio dopaminergine degeneracija PL metu yra mažiau išreikšta. Aprašoma, kad dopamino agonistai mažina depresijos sunkumą, todėl pagerina ir pažinimo funkcijas [330].

Autoriai, tiriantys pažinimo funkcijų ir PL gydyti vartojamų vaistų ryšį, nurodo, kad dopamino ištekliams pasipildžius, pagerėjimą aiškiausiai atspindi Viskonsino kortelių rūšiavimo, Londono bokšto, užduoties keitimo, skaičių sekos bei erdvinės darbinės atminties testai. Dar XX a. pabaigoje, sukūrus CANTAB sistemą, R.Cools, R.G. Morris, A.M.Owen, K.W.Lange paskelbė, kad PL sergančiųjų OTS ir SWM testo rezultatai pagerėja vartojant levodopos preparatus [142,331]. I.P.Miah nurodo, kad dopamino agonistai optimizuoja strategijos kūrimo ir planavimo funkciją SOC ir SWM testų metu, bet sutrikdo regimąją atmintį PRM [4]. Mūsų tyrime dopaminerginiai vaistai ankstyvos PL metu pagerino vykdomąsias funkcijas: planavimą, sprendimų priėmimą, rizikos vertinimą. Vaistų įtaka darbinei atminčiai buvo nevienalytė: gydomų pacientų klaidų skaičius buvo mažesnis nei nevartojančių vaistų, tačiau neigiamai koreliavo su LDE. Vartojusių dopaminerginių vaistų, amantadino, rasagilino regimosios erdvinės orientacijos rodikliai yra geresni. Epizodinė atmintis buvo nežymiai geresnė gydomų pacientų, tačiau nesusijusi su LDE. Jokių PL gydyti vartojamų vaistų ryšio su semantinės atminties rodikliais nenustatėme.
Teigiama, kad dopaminerginę hiperstimuliaciją perdozavus vaistų geriausiai atspindi konkurencinio išmokimo, lošimo/spėjimo, orų prognozių klasifikavimo, atvirkštinio mokymosi, uždelsto atsako su dėmesio atitraukimu testai bei regos haliucinacijos. R.Cools su

kolegomis 2003 m. aprašė, kad PL pacientai, vartojantys levodopos, pasižymi impulsyvumu CGT testo metu [161,211].

Mes ankstyva PL sergantiesiems jokių dopaminerginės dizinhibicijos požymių nenustatėme. Sprendimų priėmimo kokybės koeficientas su rizika susijusio elgesio metu blogėjo, didėjant LDE, tačiau išsamiau apibūdinti su rizika susijusio elgesio ir vaistų PL gydyti sąsajas galima būtų atlikus didesnės apimties tyrimą, kur vartojamų vaistų spektras būtų platesnis.

Dar prieš 15 m. buvo pasiūlyta CANTAB testus atlikti, stebint PL sergančiųjų vaistų efektyvumą: pastebėta, kad nutraukus levodopos preparatus, lėtėja reakcijos laikas. Pastebėjome, kad amantadinas ankstyvos PL metu didina dėmesio selektyvumą ir pasirinkimo reakcijos greitį, tačiau bendra dopaminerginio gydymo įtaka yra diferencijuota: ekskliudavus galimą kovariacinį preparatų poveikį motorinei funkcijai reikšmingo teigiamą poveikį dėmesio selektyvumui nusakančio ryšio nebelieka.

Apibendrindami turime konstatuoti, kad bendras vaistų PL gydyti poveikis kompiuterizuotais testais ištirtų pažinimo funkcijų rezultatams yra heterogeniškas. Vartojant dopaminerginių vaistų, pagerėja planavimo bei sprendimų priėmimo kokybės ir erdvinės regimosios orientacijos rodikliai, poveikis darbinės atminties rodikliams prieštaringas, o epizodinei atminčiai – neaiškus. Amantadinas gerina dėmesio selektyvumą ir pastovumą bei psichomotorinių reakcijų greitį. Ryšio tarp vaistų PL gydyti vartojimo ir semantinės atminties rodiklių nenustatėme. Tikėtina, kad ryšį tarp ankstyvos PL metu vartojamų vaistų ir pažinimo funkcijų padėtų atskleisti išsamus didesnės apimties tyrimas.

Nusprendę tirti kompiuterizuotų testų diagnostinę vertę, teigėme, kad **ankstyva PL sergančiųjų pažinimo funkcijų sutrikimus tiksliausiai diagnozuoja SSP, SRM, OTS, atspindintys dėmesį, darbinę atmintį ir vykdomąją funkciją.** Visi mūsų tyrime naudoti kognityvinės baterijos testai nustatė reikšmingų skirtumų, tačiau diagnostiniu požiūriu tiksliausiai sergančius ankstyva PL ir kontrolinius asmenis atskyrė erdvinę dėmesio apimtį ir intensyvumą matuojantis SSP, elgesio strategijos sukūrimo greitį atspindintis OTS, semantinę atmintį apibūdinantis GNT, su regos dirgiklių diskriminacija ir išmokimo kokybe susijęs PAL ir regos erdvinės orientacijos kokybę žymintis SRM. 2012 m. CamCog korporacijos sudarytame CANTAB testų rinkinyje, kuris skirtas tirti PL ir judėjimo sutrikimais sergančiuosius, yra 4 iš mūsų naudotų testų (OTS, PAL, SWM, CGT), tačiau nėra jokių diskriminacinių charakteristikų. Mūsų darbo rezultatų tiesiogiai palyginti negalėjome.

Geriausiu jautrumu (90,4%) ir tikslumu (84,1%) pasižymėjo erdvinės dėmesio apimties testas SSP (modelis **6,898 – 1,053 x SSPSpan**), kitų minėtų testų jautrumas ir klasifikavimo tikslumas taip pat geri. Tačiau šie testai nespecifiški (SSP specifiškumas tik 57,1%, nors

galimybių santykis reikšmingas – 0,154 (0,112;0,178)), t.y., 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. Žinia, kad šie testai nėra specifiški PL, nebuvo netikėta: tai jautrūs instrumentai pažinimo funkcijų sutrikimui, todėl ir nespecifiški ligai. Norėdami padidinti specifiškumą, grupavome testus, o vėliau papildėme diagnostinį rinkinį stipriai su liga susijusiais rodikliais, iš kurių labiausiai tiko PDSS ir JM hiperechogeniškumas, nes diagnostiniu požiūriu buvo svarbiausia, kad instrumentai, nekoreliuodami, nepersidengdami tarpusavyje vienas kitą papildytų, taip atspindėdami įvairius ankstyvos PL patologinio proceso aspektus. Diagnostiniu požiūriu vertingiausią testų kombinaciją sudarė SSP, SRM, PAL ir CGT (jautrumas 96,5% ir klasifikavimo tikslumas 87,9%).

Sudarytas modelis atrodo pagrįstas klinikiniu požiūriu, nes leidžia įvertinti dėmesį, erdvinę vizualinę orientaciją, darbinę atmintį, sprendimų priėmimo ir elgesio strategiją bei išmokimą, todėl atspindi ir būdingiausius ankstyvai PL pažinimo funkcijų rodiklius, ir leidžia diferencijuoti su PL susijusį KS nuo Alzheimerio ligos, kuriai būdingas ženklus epizodinės atminties ir išmokimo sutrikimas, atspindimas PAL testo. Šiuos testus galima atlikti per 30-40 min., kas atitinka bendrą PJSA siūlomą testavimo trukmę. K.T.E.Olde Dubbelink nurodo, kad SSP testas tinka PL-LKS pacientų stebėjimui dėl konversijos į demenciją [19]ų rinkinys apibūdina svarbiausius ankstyva PL sergančiųjų kognityvinio profilio bruožus.

Daugėja duomenų, kad dėmesio ir regos atpažinimo sutrikimas sąlygoja regos iliuzijų ar/ir haliucinacijų vystymąsi negydytiems PL pacientams [20,21], o taip pat gali būti susijęs su regos iliuzijų ar/ir haliucinacijų ankstyvu debiutu gydant dopamino agonistais [26], todėl kognityvinis ištyrimas šiuo testų rinkiniu galėtų turėti prognostinę reikšmę, postuluojant PL gydymo taktiką ir vertinant psichozinių reiškinių tikimybę. Kadangi dėmesio bei vykdomosios funkcijos sutrikimas siejamas su eisenos kontrolės pablogėjimu, staigaus sustingimo epizodais, kritimais [38], todėl, galima būtų kartoti šiuos 4 testus, monitoruojant ir gerinant kognityvinės judesio kontrolės terapijos efektyvumą.

Testų rinkinio specifiškumą padidina PL specifiškos miego skalės rezultatas (92,9%), logiškai papildantis nemotorinių ankstyvos PLsimptomų spektrą. Norėdami padidinti diagnostinio rinkinio klinikinę reikšmę, susieti klinikinius simptomus, neurofiziologinių tyrimų ir vaizdinimo metodų duomenis, atsižvelgėme į darbe nustatytas geras TKS hiperechogeninio ploto tyrimo diskriminacines charakteristikas, ir papildėme kognityvinių testų bei miego vertinimo derinį juodosios medžiagos hiperechogeninio ploto tyrimu.

Remdamiesi šiuo 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, jei konkretaus tiriamojo rodikliai atitinka mūsų tyrimo metu nustatytų verčių 95% PI. Kuomet klinikinė situacija nėra aiški ir sunku vienareikšmiškai apsispręsti, ar pacientas serga PL, ar ne, šis modelis galėtų padėti priimti sprendimą. Ištyrimas trunka apie 1 val. (testai 25 min., skalės pildymas 5 min, TKS iki 30 min.). Žinoma, skeptiškai žvelgiant į neurofiziologinių testų, subjektyvios (nors ir specializuotos PL) miego kokybės vertinimo ir ultragarsinio galvos smegenų kamieno tyrimo derinį, šiuolaikiniai vaizdinimo metodai (RKT su Datscan, PET) ar vis giliau į PL prigimtį įsiskverbianti genetinė diagnostika atrodytų pranašesnė. Tačiau radiofarmacinius preparatus diagnostikoje taikantys vaizdinimo metodai nėra paprastai prieinami, jų kaštai dideli, o metodika reikalauja ypatingai sutelktos organizacijos, be to, yra susijusi su socialiniais apribojimais pacientui (preparato transportavimo ir farmacinių savybių sąlygotas griežtas atvykimo ir išvykimo laikas, tyrimo trukmė apie 6 valandas, tam tikrą laiką rekomenduojama vengti artimo bendravimo su vaikais ir nėščiosiomis, yra asmens higienos ypatumų). Beje, RKT ar PET išvados ne visada atsako į užduotą klausimą vienareikšmiškai.
Ankstyvos PL arba prospektyviniuose stebėjimo tyrimuose dažniausiai taikomas TKS ir uoslės bei motorikos vertinimo kompleksas, kartais kartu su dopaminerginės presinapsinės disfunkcijos vaizdinimu galvos smegenų RKT [55]. Tačiau motoriniai simptomai, net ir ankstyvieji, atsiranda ligai jau progresuojant, o pradiniai nemotoriniai simptomai yra gana sunkiai standartizuojami. Pasitelkdami klinikines žinias ir mūsų darbo rezultatus, galime teigti, kad mūsų sudarytas modelis atspindi vienus iš ankstyviausių PL simptomų, apjungdamas objektyviai išmatuotą dėmesio ir darbinės atminties apimtį (SSPSpan) bei vykdomųjų funkcijų, – sprendimų priėmimo ir elgesio strategijos kokybę (CGTqdema), išsamią paciento apibūdintą miego klinikinę charakteristiką ir galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos ploto – ekstrapiramidinės sistemos struktūrinių pakitimų – objektyvizaciją, todėl būtų naudingas klinikiniame praktiniame darbe, nustatant PL diagnozę bei atrenkant asmenis su padidėjusia PL rizika. Mūsų tyrimo duomenis galima būtų perteikti apibendrintai: diagnozuoti ankstyvą PL padeda dėmesio, darbinės atminties ir vykdomosios funkcijos ištyrimas, miego kokybės įvertinimas bei galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos TKS.

Šis tyrimas turi tam tikrų ribotumų bei trūkumų. Kalbos domeno ištyrimas nebuvo išsamus: trūko sklandumo, pakartojimo bei spontaninės kalbos vertinimo, todėl gautus semantinės

funkcijos ištyrimo rezultatus vertinome atsargiai. Apskaičiuodami kognityvinių funkcijų sutrikimo danžnį, negalėjome taikyti tikėtino PL-LKS kriterijų, nes ne kiekvieną iš penkių domenų atspindėjo po du testus – kalbos domeną vertinome tik GNT. Kadangi tyrimo strategija buvo kuriama 2006 m., kai nepakako duomenų, kad temporalinio tipo kalbos sutrikimas galėtų būti reikšmingas PL-KS be demencijos klinikinis simptomas, GNT testą įtraukėme į tyrimo metodiką ekskliudaciniu tikslu. Be to, CANTAB Elipse 3.0.0 sistemos versijoje daugiau kalbos tyrimo testų nėra, būtų tekę papildyti bateriją verbaliniais testais. Įvertinę šį ribotumą gautų rezultatų kontekste (PL sergantiesiems nustatėme semantinės funkcijos sutrikimų, konstatavome jų reikšmingą poveikį gyvenimo kokybei), teigtume, kad būtinas platesnis ankstyva PL sergančiųjų kalbos ištyrimas, išsamiai vertinant vykdomosios f-jos aspektą (raidžių, žodžių, kategorijų sklandumą), spontaninę kalbą, įvardinimą, skaitymą bei rašymą. Dar vienas svarbus, tikėtina, su gautais rezultatais susijęs dalykas, – kontrolinės grupės ypatumai. T.Foltynie bei C.H.Williams-Gray teigimu [7], ne visada savanorių kontrolinių asmenų grupė tinkamai atspindi visus nesergančiųjų populiacijai būdingus rezultatus. Mūsų tyrimo kontrolinę grupę sudarė asmenys, kurie atitiko 3-6 įtraukimo kriterijus ir pageidavo dalyvauti tyrime bei nesirgo degeneracinėmis nervų sistemos ligomis. Turbūt svarbiausias mūsų darbo trūkumas – skirtingas pacientų ir kontrolinės grupės asmenų imties dydis. Tokia kontrolinių asmenų imtis buvo planuojama pagal negydytos vienpusės PL pogrupį, tačiau vėliau, nusprendus įtraukti ir gydomus bei 1,5-2,0 stadijos pagal Hoehn-Yahr pacientus, kontrolinės grupės imtis tapo nevisiškai tolygi pagal skaičių, nors nesiskyrė pagal lytį, amžių, mokymosi trukmę, o tai ir buvo svarbiausios grupių palyginimo sąlygos. Kadangi kontroliniams asmenims tyrimo procedūros užtruko iki 4 valandų (apie 1 val. – klinikinis ištyrimas ir tyrimo skalių pildymas, iki 2 val. – kognityvinis testavimas, apie 0,5 val. – TKS tyrimas, apie 0,5 val. – organizacinės laiko sąnaudos), kai kurie asmenys, užpildę skales, vėliau net nepradėjo arba nebaigė kognityvinio testavimo, todėl kontrolinė grupė sumažėjo iki 42 asmenų. Tačiau apskritai, dauguma tyrėjų pabrėžia, kad palyginimas su kontroline grupe yra vertingas, nes suvienodina ištyrimo sąlygas, ypač, jei nėra tyrimams fiksuotų absoliučių normatyvų. Mūsų rezultatus praturtintų kontrolinių asmenų imties padidinimas ir tolesnis suformuotos kohortos stebėjimas.

Šis biomedicininis tyrimas yra Vilniaus universiteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos mokslinių tyrimų komplekso dalis, nes šios klinikos prioritetinė, Lietuvoje unikali mokslinių tyrimų sritis – pažinimo funkcijų sutrikimai, neurodegeneracinių ligų diagnostika bei gydymas. Šioje klinikoje apginti 4 disertaciniai darbai, kuriuose tirtos pažinimo funkcijos sergant Alzheimerio liga, epilepsija ir išsėtine skleroze (G.F.Kaubrys „Alzheimerio ligos ir

kraujagyslinės demencijos klinikinių ypatumų priklausomybė nuo apolipoproteino E genotipo ir aterosklerozės išreikštumo“, 2000 m.; R.Mameniškienė „Epilepsija sergančiųjų ligonių kognityvinių sutrikimų priklausomybė nuo demografinių veiksnių ir ligos klinikinių ypatumų“, 2003 m.; A.Vaitkevičius „Kognityvinių funkcijų klinikinio vertinimo testų ir kognityvinio P300 potencialo tyrimo parametrų dinaminės koreliacijos nustatymas Alzheimerio liga sergantiems pacientams“, 2008 m.; R.Kizlaitienė „Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant išsėtine skleroze, jų ryšys su demografiniais klinikiniais rodikliais ir pakitimais magnetinio rezonanso tomografijos tyrime“, 2012 m.), vykdomi moksliniai darbai, kuriuose tiriamos pažinimo funkcijos sergant išsėtine skleroze, lengvais pažinimo sutrikimais, Alzheimerio liga, išplitusia ateroskleroze. Pažinimo funkcijos tiriamos specialių neuropsichologinių testų pagalba, naudojama standartizuota kompiuterinė programa, sukurta Kembridžo universitete (Cambridge Neuropsychological Test Automated Bartery, CANTAB eclipse 3.0.0), kognityvinių sukeltųjų potencialių metodika. VUL Santariškių klinikose veikia specializuoti Atminties sutrikimų ir Parkinsono ligos kabinetai. Todėl tikimės, kad darbas turės praktinę vertę ir padės formuoti tolesnę pažinimo funkcijų tyrimų strategiją Lietuvoje. Galbūt pažinimo funkcijų tyrimai premotorinės PL stadijos metu atvers galimybę neuroprotekciniam gydymui. Šiuo metu, nustačius ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų kognityvinį sutrikimą, rekomenduotume svarstyti papildomo medikamentinio, reabilitacinio gydymo ir kognityvinės terapijos reikalingumą, atsižvelgiant į galiojančius algoritmus bei rekomendacijas.

7. IŠVADOS

1. Parkinsono liga sergančių asmenų pažinimo funkcijos, remiantis kompiuterizuotų testų rezultatais, yra sutrikę ankstyvoje motorinėje ligos stadijoje, lyginant su kontrolinės grupės asmenų pažinimo funkcijomis; ankstyva Parkinsono liga sergantiems asmenims vyrauja dėmesio, darbinės atminties ir psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimas. 27% ankstyva PL sergančiųjų nustatytas vieno domeno lengvas kognityvinis sutrikimas.
2. Ankstyva Parkinsono liga sergančių asmenų dėmesio, darbinės atminties ir vykdomosios funkcijos sutrikimas negydant tiesiogiai koreliuoja su ligos stadija, UPLVS skale įvertintu Parkinsono ligos sunkumu 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 sergančių pacientų pažinimo funkcijos tiesiniu ryšiu nesusijusios su TKS metodu nustatytu galvos smegenų kamieno juodosios medžiagos

padidėjusio echogeniškumo ploto dydžiu, tačiau asmenų, kurių TKS metodu nustatytas galvos smegenų kamieno 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 miego kokybės įverčiu pagal Parkinsono ligos miego skalę.
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.

8. PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS

1. 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.
2. MMSE testas neatspindi ankstyvo pažinimo funkcijų sutrikimo sergant Parkinsono liga, todėl ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo sutrikimo diagnostikai rekomenduojama atlikti SSP, SRM, OTS, GNT, PAL testus, atspindinčius dėmesį, vykdomąją funkciją, darbinę, semantinę ir epizodinę atmintį.
3. 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.
4. Prieš tiriant ankstyva Parkinsono liga sergančiųjų pažinimo funkcijas, būtina objektyviai įvertinti nuovargio, depresijos bei nerimo ir mieguistumo įtaką.
5. Gerinant su Parkinsono liga susijusio kognityvinio sutrikimo diagnostiką, būtina išversti į lietuvių kalbą ir validizuoti Parkinsono ligai tinkamas globalinio kognityvinio vertinimo skales ir patvirtinti su Parkinsono liga susijusio lengvo kognityvinio sutrikimo ir demencijos diagnostikos algoritmą.
6. CANTAB baterijos testai OTS, SRM, CGT, SSP, atspindintys sprendimų priėmimo ir planavimo bei su rizika susijusio elgesio strategiją, darbinę atmintį, regos erdvinę orientaciją ir dėmesį, tinka Parkinsono liga sergančiųjų gydymo poveikio įvertinimui, todėl galėtų būti rekomenduojami pacientų gydymo efektyvumo monitoringui.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson‘s disease: a prospective longitudinal study. J Int Neuropsychol Soc 2009; 15: 426-437.
2. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study

of Parkinson‘s disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord 2008; 23: 837-844.

3. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology 2005; 65: 1239-1245.
4. Miah IP, Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Berendse HW. Early-stage cognitive impairment in Parkinson’s disease and the influence of dopamine replacement therapy. Eur J Neurol 2012; 19: 510-516.
5. Dujardin K, Tard C, Duhamel A, Delval A, Moreau C, Devos D, et al. The pattern of attentional deficits in Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19 (3): 300-305.
6. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson’s disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004; 318: 121–134.
7. Wiliams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson’s disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain 2009; 132: 2958-2969.
8. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stendlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson‘s disease: a population-based study. Eur J Neurol 2009; 16: 1278-1284.
9. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysies OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. Neurology 2009; 72: 1121-1126.
10. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. Neurology 2008; 70: 1017–1022.
11. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. Neurology 2010; 75: 1062-1069.
12. Benito-Leon J, Louis ED, Posada IJ, et al. Population-based case-control study of cognitive function in early Parkinson‘s disease (NEDICES). J Neurol Sci 2011; 310: 176-182.
13. Sanchez-Ferro A, Benito-Leon J, Louis ED, et al. Rate of cognitive decline in premotor Parkinson‘s disease: a prospective study (NEDICES). Mov Disord 2013; 28(2):161-168.
14. Sawada Y, Nishio Y, Suzuki K, Hirayama K, Takeda A, Hosokai Y, et al. Attentional set-shifting deficit in Parkinson‘s disease is associated with prefrontal dysfunction: an FDG-PET study. PLoS ONE 2012; 7(6): e38498.
15. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al.. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson’s disease. MovDisord 2007; 22: 1689-1707.

16. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. Mov Disord 2012; 27(3): 349-356.
17. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. Lancet Neurol 2010; 9: 1200-1213.
18. Tröster AI. A précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. J Int Neuropsychol Soc 2011; 17: 393-406.
19. Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Hillebrand A, et al. Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study. Neuroimage Clin 2013; 2: 612-619.
20. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. Am J Neuroradiol 2009; 30: 1222–1226.
21. Jokinen P, Karrach M, Bruck A, Johansson J, Beroman J, Rinne JO. Cognitive slowing in Parkinson's disease is related to frontostriatal dopaminergic dysfunction. J Neurol Sci 2013; 329(1-2): 23-28.
22. Mollenhauer B, Trenkwalder C. Neurochemical biomarkers in the differential diagnosis of movement disorders. Mov Disord 2009; 24: 1411-1426.
23. Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahsen N, et al. Beta-amlyoid 1–42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22: 200-208.
24. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid {beta> 1–42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. Neurology 2010; 75: 1055-1061.
25. Foltynie T, Lewis SG, Goldberg TE, et al. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. J Neurol 2005; 252: 833-838.
26. Guerini FR, Beghi E, Riboldazzi G, et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol 2009; 16: 1240-1245.
27. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 1080-1086.
28. Setó-Salvia N, Clarimon J, Pagonabarraga J, et al. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. Arch Neurol 2011; 68: 359-364.
29. Nagy H, Levy-Gigi, Somlai Z, Takats A, Beregzki D, Keri S. The effect of dopamine

agonists on adaptive and aberrant salience in Parkinson‘s disease. Neuropsychopharmacology 2012; 37(4): 950-958.

30. Müller T, Benz S, Börnke C, Przuntek H. Differential response in choice reaction time following apomorphine based on prior dopaminergic treatment. Acta Neurol Scand 2004; 109(5): 348-354.
31. Müller T, Benz S, Przuntek H. Choice reaction time after levodopa challenge in parkinsonian patients. J Neurol Sci 2000; 181(1-2): 98-103.
32. Pinter MM, Birk M, Helscher RJ, Binder H. Short-term effect of amantadine sulphate on motor performance and reaction time in patients with idiopathic Parkinson‘s disease. J Neural Transm 1999; 106(7-8): 711-724.
33. Bandini F, Pierantozzi M, Bodis-Wollner I. The visuo-cognitive and motor effect of amantadine in non-Caucasian patiens with Parkinson‘s disease. A clinical and electrophysiological study. J Neural Transm 2002; 109(1): 41-51.
34. Hindle JV. The practical management of cognitive impairment and psychosis in the older Parkinson‘s disease patient. J Neural Transm 2013; (120): 649-653.
35. Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L, Maric J, Ribaric I, Kostic VS. Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson‘s disease. J Neurol Sci 2006; 248: 131-137.
36. Lindqvist D, Kaufman E, Brundin L, Hall S, Surova Y, Hansson O. Non-motor symptoms in patients with Parkinson‘s disease – correlations with inflammatory cytokines in serum. PLoS One 2012; 7 (10): e47387.
37. Postuma RB, Gagnon J-F, Montplaisir JY. RBD as a biomarker for neurodegeneration: The past 10 years. Sleep Med 2013; 14(8): 763-767.
38. Postuma RB, Gagnon J-F, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. Neurobiology of Disease 46 (2012): 553-558.
39. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson’s disease – planning for the age of neuroprotection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81:1008-1013.
40. McCarter SJ, Louis EKS, Boeve BF. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2012 (12): 182-192.
41. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson’s disease. Ann Neurol 2009; 66: 39-47.
42. Herlofson K, Ongre SO, Enger LK, Tysies OB, Larsen JP. Fatigue in early Parkinson‘s disease. Minor inconvenience or major distress? Eur J Neurol 2012; 19: 963-968.
43. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, et al. Association between cognition and function in

patients with Parkinson disease with and without dementia. Mov Disord 2010; 25: 1170-1176.

44. Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. Arch Neurol 2009; 66(11): 1353-1358.
45. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69 (3): 308-312.
46. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. J Geriatr Psychiatry Neurol 2012; 25: 208-214.
47. Higienos instituto sveikatos informacijos centro prieiga http://www.hi.lt/content/sveik_stat_skyrius.html (peržiūrėta 2013 12 31).
48. Koerts J, Borg MA, Meppelin AM, Leenders KL, van Beilen M, van Laar T. Attentional and perceptual impairments in Parkinson‘s disease with visual hallucinations. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16: 270-274.
49. Shine JM, Lewis SJ. Visual hallucinations in Parkinson‘s disease as as disorder of attention. ACNR 2013; 6: 13-15.
50. Shine JM, Naismith SL, Palavra NC, et al. Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson‘s disease. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19(3): 388-390.
51. Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 513-518.
52. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 395-400.
53. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20: 383-385.
54. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Mov Disord 2008; 23: 405-410.
55. Nobili F, Campus C, Arnaldi D, et al. Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: a [I-123] FP-CIT SPECT study. Mov Disord 2010; 25(1): 35-43.
56. Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ. Cognitive deficits and striato–frontal dopamine release in Parkinson's disease. Brain 2008; 131: 1294-1302.
57. Von Reichmann H, Deuschl G, Riedel O, Spottke A, Foerstl H, Henn F, et al. The German study of epidemiology of Parkinson‘s disease with dementia (GEPAD): more than

Parkinson. MMW Fortschr Med 2010; 152 Suppl1: 1-6 .

58. Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen HU. Occurence risk and structure of depression in Parkinson‘s disease with and without dementia: results from the GEPAD study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2010; 23: 27-34.
59. Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, David RV, Lord S, Galna B, et al. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease. Brain 2012; 135(9): 2779-2788.
60. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson’s disease: the dual syndrome hypothesis. Neurodegenerative Diseases 2013; 11(2): 79-92.
61. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn MLC, Denys D. Cognitive functioning in psychiatric disorders following deep brain stimulation. Brain Stimul 2013; 6(4): 532-537.
62. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Revisiting the effects of Parkinson's disease and frontal lobe lesions on task switching: The role of rule reconfiguration. J Neuropsychol 2012; Dec 20. doi: 10.1111/jnp.12004. [Epub ahead of print]
63. Pfeiffer HC, Løkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson‘s disease patients. Acta Neurol Scand 2013, DOI:10.1111/ane.12189.
64. Duncan G, Firbank M, Yarnall A, Barker R, O'Brien J, Burn D. Grey matter correlations of cognitive impairment in early Parkinson disease: the incidence of cognitive impairment in cohorts with longitudinal evaluation – Parkinson disease (ICICLE–PD) study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84:e2 doi:10.1136/jnnp-2013-306573.155
65. Klinikinė neurologija. Sudarytojas ir mokslinis redaktorius Budrys. Vaistų žinios, 2009; 565-583.
66. Hunter J. In: Parkinson JWK, ed. Hunterian Reminiscences. London: Sherwood, Gilbert and Piper; 1833:198-201.
67. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland, 1817 (reprinted in Medical Classics 1938; 2:946-997; facsimile editions printed by the American medical Association in 1917; facsimile edition, with biography of Parkinson by Macdonald Critchley, London, 1955; facsimile reproduction vy Dawson in London, 1959.
68. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007; 68(5): 384-386.
69. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol 2013; 20(1): 16-34.

70. Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Meta-analysis for epidemiologic studies on the relationship between smoking and Parkinson's disease. J. Epidemiol 2001; 11(2): 87-94.
71. Prediger RD. Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. J. Alzheimers Dis 2010; 20(Suppl 1): .S205-S220.
72. Molenhauer B, Zhang J. Biochemical premotor biomarkers for Parkinson‘s disease. Mov Disord 2012; 27(5): 644-650.
73. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997; 276:2045-2047.
74. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 388:839-840.
75. Chartier-Harlin MC, Kacherus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. Lancet 2004; 364:1167-1169.
76. Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. Lancet 2004; 364:1169-1171.
77. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease [serial online]. Science 2003; 302: 841.
78. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. Nat Genet 2009; 41: 1303-1307.
79. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. Nat Genet 2009; 41:1308-1312.
80. Wilson CJ. Basal ganglia. In: Shepherd GM (ed.) The synaptic organization of the brain, 5th edition. Oxford University Press, Oxford, 2004; 361-414.
81. Gerfen, CR, Wilson, CJ. The basal ganglia. In: Handbook of chemical neuroanatomy, Vol. 12: integrated systems of the CNS, part III (L.W. Swanson, A. Bjorklund, T. Hökfelt). Science BV, Amsterdam, 1996; 371-468.
82. Tepper JM, Wilson CJ, Koós T. Feedforward and feedback inhibition in neostriatal GABAergic spiny neurons. Brain Res Rev 2008; 58(2): 272-281.
83. Greenbaum L, Lorberboym M, Melamed E, Rigbi A, Barhum Y, Kohn Y, et al. Perspective: identification of genetic variants associated with dopaminergic compensatory mechanisms in early Parkinson's disease. Front Neurosci 2013; 7(52): 1-9.
84. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson‘s disease. Ann Neurol 2000; 47: 493-503.

85. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, Mak E, Cragg J, McKenzie J, et al. Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson‘s disease. Brain 2011; 134(P11): 3290-3298.
86. Tokuoka H, Muramatsu S, Sumi-Ichinose C, Sakane H, Kojima M, Aso Y, et al. Compensatory regulation of dopamine after ablation of the tyrosine hydroxylase gene in the nigrostriatal projection. J Biol Chem 2011; 286: 43549-43558.
87. Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Induction of neurotrophic factors GDNF and BDNF associated with the mechanism of neurorescue action of rasagiline and ladostigil: new insights and implications for therapy. Ann NY Acad Sci. 2007; 1122: 155-168.
88. Cerasa A, Hagberg GE, Peppe A, Bianciardi M, Gioia MC, Costa A, et al. Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease. Brain Res Bull 2006; 71: 259-269.
89. Yu H, Sternad D, Corcos DM, Vaillancourt DE. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. Neuroimage 2007; 35: 222-233.
90. Lewy FH. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In: Lewandowsky M, ed. Handbuch de Neurologie. Berlin: Springer; 1912: 920-933.
91. Tretiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaires et de la maladie de Parkinson. Rev Neurol(Paris) 1921; 28: 592-600.
92. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology 2009; 72 Suppl 2: S12-S20.
93. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson‘s disease: concepts and definitions. Movement Disorders 2012; 27(5): 608-616.
94. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003; 54: 403-414.
95. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Parkinson's disease pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 2008; 14: 504-506.
96. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med 2008; 14: 501-503.
97. Kurowska Z, Englund E, Widner H, Lindvall O, Li J-Y, Brudin Pl. Signs of degeneration in 12–22-year old grafts of mesencephalic dopamine neurons in patients with Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2011; 1: 83-92.
98. Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 12571-12572.
99. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like

disorders? Lancet Neurol 2010; 9: 1128-1138.

100. Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 741-745.

101. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 13010-13015.

102. Hansen C, Angot E, Bergstrom A-L, et al. α-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. J Clin Invest 2011; 121: 715-725.

103. Kordower JH, Dodiya HB, Kordower AM, et al. Transfer of host-derived α synuclein to grafted dopaminergic neurons in rat. Neurobiol Dis 2011; 43: 552-557.

104. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? Mov Disord 2013; 28 (1): 21-40.

105. Parkinsono ligos ir antrinio parkinsonizmo diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodika; patvirtinta LR sveikatos apsaugos ministro 2011 m. sausio 27 d. įsakymu Nr.V-79. www.vlk.lt/vlk/files/2011/sam/201102_SAMv79RedakcijaNr1.pdf (peržiūrėta 2013 12 31).

106. Abdo WF, van der Warrenburg BP, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical apporach to movement disorders. NatRevNeurol 2010; 6: 29-37.

107. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson’s disease. Parkinsonism and Related Disorders 2007; (13): 323-332.

108. Monderer R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson’s disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2009; (9): 73-180.

109. Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. J Neural Transm 2006; (70): 349-355.

110. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson’s disease and are we missing them? Mov Disord 2010; 25(15): 2493-2500.

111. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson’s disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. Mov Disord 2010; 25 (6):704-709.

112. Van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011; 26(1): 51-58.

113. Prudon B, Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, Burn DJ, Anderson KN. Primary sleep

disorder prevalence in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. Mov Disord 2013 Nov 4. doi:10.1002/mds.25730.

114. Rijsman RM, Schoolderman LF, Rundervoort RS, Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20(1): S5-9.

115. Zeng J, Wei M, Li T, Chen W, Feng Y, Shi R, et al. Risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a meta-analysis. PLoSOne 2013; 8(12): e82091.

116. Péron J, Dondaine T, Le Jeune F, Grandjean D, Vérin M, Peron J, et al. Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. Mov Dis 2012; 27 (2): 186-199.

117. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. Brain 2002; 125(Pt 11): 2431-2445.

118. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. J Neurosci 2002; 22: 9099-9103.

119. Robbotom BJ, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Reich SG, Fishman PS, Weiner WJ, et al. What determines resilience in Parkinson's disease? ParkRelDis 2012; 18(2):174-177.

120. Thaler A, Posen J, Giladi N, Manor Y, Mayanz C, Mirelman A, et al. Appreciation of humor is decreased among patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18(2): 144-148.

121. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2002; 8(3): 193-198.

122. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, et al. Depression and Parkinson's disease. J Neurol 2004; 251 (Suppl 6): VI/24-27.

123. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Jan 16. doi:10.1136/jnnp-2013-306787.

124. Kim YE, Kim HJ, Kim HJ, Lee JY, Yun JY, Kim JY, et al. Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. J Clin Neurosci. 2013; 20(7): 964-9.

125. Weiss HD, Marsh L. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease. Neurol Clin Pract. 2012; 2(4): 267-274.

126. Kim J, Kim M, Kwon do Y, Seo WK, Kim JH, Baik JS, Koh SB. Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease. J Neurol 2013; 260(2): 429-437.

127. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of

repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. Neurology 2006; 67(7): 1254-1257.

128. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. Ann Neurol 2010; 68(6): 963-8.
129. Petry NM, Rehbein F, Gentile DA, Lemmens JS, Rumpf HJ, Mößle T, et al. An international consensus for assessing internet gaming disorder using the new DSM-5 approach. Addiction 2014 Jan 23. doi: 10.1111/add.12457. [Epub ahead of print]
130. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease: dopaminergic pahophysiology and treatment. Lancet Neurol 2009; 8(5): 464-474.
131. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology 2009 (72, Suppl 2): S12-S20.
132. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. Mov Disord 2012; 27(5): 608-616.
133. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2013, 20: 5-15. Received January 9, 2012; Accepted January 9, 2012.Copyright © 2011 Irena Rektorova et alThis is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
134. Noyce A, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Knowles CH, Hardy J,et al. PREDICT-PD: Identifying risk of Parkinson's disease in the community: methods and baseline results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(1): 31–37.
135. Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL, Wu RM. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22: 550-555.
136. Kim JY, Kim ST, Jeon SH, Lee WY. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22: 1922-1926.
137. Ressner P, Skoloudík D, Hlustík P, Kanovský P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. J Neuroimaging 2007; 17: 164-167.
138. Berg D, Hochstrasser H, Schweitzer KJ, Riess O. Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease – ultrasonography as a biomarker. Neurotox Res 2006; 9: 1-13.
139. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. Intern Med 2007; 46: 1527-1531.

140. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. J Neural Transm 2002; 109: 191-196.
141. Stockner H, Sojer M, K KS, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. Mov Disord 2007;22: 414-417.
142. Walter U, Hoeppner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. Brain 2007; 130: 1799-1807.
143. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol 2001, 248: 684-689.
144. Spiegel J, Hellwig D, Möllers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. Brain 2006, 129: 1188-1193.
145. Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. J Neural Transm 2011; 118: 453-461.
146. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol 2001; 248: 684-689.
147. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology 1999; 53: 1026-1031.
148. Spiegel J, Mollers MO, Jost WH, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20(5): 552-561.
149. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56(3): 303-308.
150. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256(3): 240-246.
151. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. Arch Neurol 2009; 66(12): 1447-1455.
152. Goldman JG, Litvan I. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Minerva Med 2011; 102(6): 441-459.
153. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 270-279.

154. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. JAMA Neurol 2013; 70(5):5 80-6.
155. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22(9): 1272-1277.
156. Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16(3): 177-180.
157. Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26(4): 629-636.
158. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. Mov Disord 2006; 21(9): 1343-1349.
159. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, et al; ICICLE-PD Study Group. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: The ICICLE-PD Study. Neurology 2014; 82(4): 308-16.
160. Van Zomeren AH, Brouwer WH. Clinical neuropsychology of attention. New York; Oxford University Press; 1994.
161. Cools R, Rogers R, Barker RA, Robins TW. Top-down attentional control in Parkinson‘s disease: salient considerations. J Cogn Neurosci 2010; 22: 848-859.
162. Cristinzio C, Bononi M, Piacetini S, Albanese A, Bartolomeo P. Attentional networks in Parkinson‘s disease. Behav Neurol 2013; (27): 495-500.
163. Machado L, Devine A, Wyatt N. Distractability with advancing age and Parkinson‘s disease. Neuropsychologia 2009; 47: 1756-1764.
164. Kameron IG, Watanabe M, Pari G, Munoz DP. Executive impairment in Parkinson‘s disease: response automaticity and task switching. Neuropsychologia 2010; 48: 1948-1957.
165. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2011; 310(1-2): 12-16.
166. Stennis Watson G, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. Brain Pathology 2010; (20): 640-645.
167. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2013; 28: 626-633.
168. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 601-606.

169. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. Neurology 2005; 65: 1907-1913.
170. Aarsland D, Brønnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2011; 11: 371-378.
171. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. Brain Pathol 2010; 20: 633-639.
172. Harrington DL, Castillo GN, Greenberg PA, et al. Neurobehavioral mechanisms of temporal processing deficits in Parkinson's disease. PLoS One 2011; 6: e17461.
173. Santangelo, G., Trojano, L., Vitale, C., Ianniciello, M., Amboni, M., Grossi, D., et al.. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. Mov. Disord. 2007; 22: 2418-2425.
174. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. Neurology 2010; 75: 1270–1276.
175. Van Spaendonck KP, Berger HJ, Horstink MW, Buytenhuijs EL, Cools AR. Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease. Neuropsychologia 1996; 34: 617-626.
176. Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S. Effects of focal frontal lesions on response inhibition. Cereb Cortex. 2006; 17: 826-838.
177. Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, et al. Multiple frontal systems controlling response speed. Neuropsychologia 2005; 43: 396–417.
178. Sternberg DA, Ballard K, Hardy JL, Katz B, Doraiswamy PM, Scanlon M. The largest human cognitive performance dataset reveals insights into the effects of lifestyle factors and aging. Front Hum Neurosci 2013; 7: 292.
179. Auyeung M, Tsoi TH, Tang WK, Cheung CM, Lee CN, Li R, et al. Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist. 2011; 17(8): 635-637.
180. Wylie SA, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR, Claassen DO, Wooten GF, Manning CA. Differential susceptibility to motor impulsivity among functional subtypes of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1149-1154.
181. Mirabella G, Iaconelli S, Modugno N, Giannini, G., Lena, F, Cantore G. Stimulation of subthalamic nuclei restores a near normal planning strategy in Parkinson's patients. PLoS One 2013; 8: e62793.
182. Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery EB Jr. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18(12): 1115-1120.

183. Olde Dubbelink KTE, Hillebrand A, Twisk JB, Stoffers D, Schmand BA, Stam CJ, et al. Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiological and cognitive markers. Neurology 2014; 82(3): 263-270.
184. Li X, Redus L, Chen C, Martinez PA, Strong R, Li S, et al. Cognitive dysfunction precedes the onset of motor symptoms in the MitoPark mouse model of Parkinson‘s disease. PLOS One 2013; 8(8): e71341.
185. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson’s disease: a metaanalysis. J IntNeuropsychol Soc 2004; 10(4): 608-622.
186. Hanna-Pladdy B, Jones K, Cabanban R, Pahwa R, Lyons KE. Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2013; 3: 168-178.
187. Cropley VL, Fujita M, Bara-Jimenez W, Brown AK, Zhang XY, Sangare J, et al. Pre- and post-synaptic dopamine imaging and its relation with frontostriatal cognitive function in Parkinson disease: PET studies with [11C]NNC 112 and [18F]FDOPA. Psychiatry Res 2008; 163: 171-182.
188. Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson’s disease. Arch Neurol 2011; 68(12): 1562-1568.
189. Bohnen NI, Albin RL. Cholinergic denervation occurs early in Parkinson disease. Neurology 2009b; 73: 256-257.
190. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. Behav Brain Res 2011; 221: 564-573.
191. Lord S, Rochester L, Hetherington V, Allcock LM, Burn D. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in ‘off’ state Parkinson’s disease. Gait Posture 2010b; 31: 169-174.
192. Lord S, Baker K, Nieuwboer A, Burn D, Rochester L. Gait variability in Parkinson’s disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? J Neurol 2011; 258: 566-572.
193. Bohnen N, Muller M, Koeppe R, Studenski S, Kilbourn M, Frey K, et al. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. Neurology 2009a; 73: 1670-1676.
194. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O’Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson’s disease, Parkinson’s disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 585-589.
195. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson’s disease. Mov Disord 2011; 26: 2496-2503.

196. Manganelli F, Vitale C, Santangelo G, Pisciotta C, Iodice R, Cozzolino A, et al. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. Brain 2009; 132 (Pt 9): 2350-2355.
197. Cheesman AL, Barker RA, Lewis SJG, Robbins TW, Owen AM, Brooks DJ. Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2005; 76:1204e10.
198. Haaxma CA, Helmich RC, Borm GF, Kappelle AC, Horstink MW, Bloem BR. Side
199. of symptom onset affects motor dysfunction in Parkinson's disease. Neuroscience 2010; 170: 1282e5.
200. Verreyt N, Nys MSG, Santens P, Vingerhoets G. Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review. NeuropsycholRev 2011; 21: 405e24.
201. Viitanen M, Mortimer JA, Webster DD. Association between presenting motor symptoms and the risk of cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1994; 57: 1203e7.
202. Blonder LX, Gur RE, Gur RC, Saykin AJ, Hurtig HI. Neuropsychologic functioning in hemiparkinsonism. Brain Cogn 1989; 9: 244e57.
203. Riederer P, Sian-Hulsmann J. The significance of neuronal lateralisation in Parkinson's disease. J Neural Transm 2012. http://dx.doi.org/10.1007/s00702-012-0775
204. Fera F, Nicoletti G, Cerasa A, Romeo N, Gallo O, Gioia MC, et al. Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. Brain Res Bull 2007; 74(1-3): 75-83.
205. Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Okun MS, et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: 315e7.
206. Katzen HL, Levin BE, Weiner W. Side and type of motor symtoms influence cognition in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21: 1947e53.
207. Erro R, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Longo K, et al. Side of onset does not influence cognition in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19(2): 256-259.
208. Bugalho P, Viana-Baptista M. Predictors of cognitive decline in the early stages of Parkinson's disease: a brief cognitive assessment longitudinal study. Parkinsons Dis 2013; 2013: 912037.
209. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol 1997; 244(1): 2-8.
210. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. Cereb

Cortex 2001; 11(12): 1136-1143.

211. Cools R, Lewis SJ, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology 2007; 32(1): 180-189.
212. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. Neurology 2005; 64(8): 1404-1410.
213. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, Shill HA, Connor DJ, Sue L, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. Acta Neuropathol 2010; 120(6): 827-828.
214. Compta Y, Marti MJ, Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Valldeoriola F, Munoz E, et al. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(15): 203-210.
215. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, Blennow K, Zetterberg H, Ballard C, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(10): 1080-1086.
216. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, et al. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. Neurology 2010; 75(12): 1055-1061.
217. Seto-Salvia N, Clarimon J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, et al. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. Arch Neurol 2011; 68(3): 359-364.
218. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. J Neurol 2009; 256(3): 493-498.
219. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(3): 254-259.
220. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, Hwang KS, Morra JH, Chou YY, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. Mov Disord 2010; 25(6): 687-688.
221. Lee JE, Park HJ, Song SK, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. Neuroanatomic basis of amnestic MCI differs in patients with and without Parkinson disease. Neurology 2010; 75(22): 2009-2016.
222. Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer MK, Cox JL, Alves G, et al. Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25(5): 629-

633.

223. Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology 2008; 70(16Pt 2): 1470-1477.

224. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Mov Disord 2011; 15: 336-343.

225. Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. Mov Disord 2009; 24(2): 277-282.

226. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. Neurology 2010; 75(5): 448-455.

227. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, Pacchetti C, Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. Arch Gerontol Geriatr Suppl 2004; (9): 387-391.

228. Paris AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26(7): 1251-1258.

229. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. MovDisord 2009; 24(8): 1103-1110.

230. Chou K, Amick M, Brandt J, et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25(15): 2501-2507.

231. Protinės būklės mini tyrimas (MMSE) Neurologijos seminarai 2000; 2(10): 18-19.

232. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson‘s disease. ParkinsonRelatDisord 2012; 18(5): 553-556.

233. Isella V, Mapelli C, Morielli N, De Gaspari D, Siri C, Pezzoli G, et al. Validity and metric of MiniMental Parkinson and MiniMental State Examination in Parkinson's disease. NeurolSci 2013; 34(10): 1751-1758.

234. Isella V, Mapelli C, Morielli N, De Gaspari D, Siri C, Pezzoli G, et al. Psychometric properties of the Italian version of the Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-COG). Funct Neurol 2013; 28 (2): 121-125.

235. Carod-Artal FJ, Martínez-Martin P, Kummer W, Ribeiro Lda Silva. Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. Mov Disord 2008; 23(1): 81-87.

236. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease – cognitive rating scale (PD-CRS): A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 998-1005.
237. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30: 1-23.
238. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 1078-1085.
239. Margevičiūtė R, A.Bagdonas, K.Butkus, J.Kuzmickienė, A.Vaitkevičius, G.F.Kaubrys, T.H.Bak. Adenbruko kognityvinio tyrimo metodikos – taisytos adaptacija lietuviškai kalbantiems gyventojams (ACE-R(LT). Neurologijos seminarai 2013;17(55):29-36.
240. Wild K, Howieson D, Webbe F, Seelye A, Kaye J. The status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. Azheimers Dement. 2008; 4(6): 428–437.
241. Cambridge Cognition,http://www.camcog.com/bibliographyresultsadvanced.asp (peržiūrėta 2013 12 31).
242. Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. Neuropsychology 1995; 9(1): 126-140.
243. Scott RB, Harrison JE, Boulton C, Wilson J, Gregory R, Parkin S, et al. Global attentional-executive sequelae following surgical lesions to globus pallidus interna. Brain 2002; 125: 562-574.
244. Kuzmickienė J, Kaubrys G, Susekaitė E, Trumpauskaitė V, Budrys V. Frontalinės planavimo ir sprendimo funkcijos sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais. Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 167-177.
245. Kuzmickienė J, Kaubrys G, Budrys V, Trumpauskaitė V, Susekaitė E. Dėmesys ir darbinė atmintis sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais. Neurologijos seminarai 2010; 14(46): 242-249.
246. Liutkienė J, R.Margevičiūtė, G.Kaubrys, V.Budrys, R.Kizlaitienė, A.Bagdonas. Kognityvinių funkcijų vertinimas automatizuota kognityvinių testų baterija CANTABeclipse. Neurologijos seminarai 2011; 15(48): 109-118.
247. 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.
248. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cutoff score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 1546–1550.

249. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. Neurology 2009; 73: 1738–1745.
250. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology 2010; 75: 1717–1725.
251. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain 2009; 132: 2958–2969.
252. Dujardin K, Dubois B, Tison F, et al. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. Mov Disord 2010; 25: 2769–2776.
253. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, et al.PDD-Short Screen: a brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25:440–446.
254. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Carsten MollerJ, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: a new diagnostic instrument. Mov Disord 2007; 22: 2386–2393.
255. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord 2008; 23: 2129–2170.
256. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. Mov Disord 2007;22: 2314-2324.
257. Isella V, et al., Validation and attempts of revision of the MDS-recommended tests for the screening of Parkinson's disease dementia. Parkinsonism and Related Disorders 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.008.
258. Goldman J, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2013; 28(14):1972-1979.
259. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well-being for individuals with Parkinson' disease. Qual Life Res 1995; 4: 241-248.
260. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 629-635.
261. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14(6): 540–545.
262. Snaith RP, Zigmond AS. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In: Rush AJ,

editor. Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000; 547-548.

263. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. Parkinsonism Relat Disord 2005;11:49-55

264. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease.Mov Disord. 2002; 17(5):867-76.

265. Hoehn Margaret M, Yahr Melvin D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology 1967;17:427-442.

266. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. Recent developments in Parkinson's Disease. New Jersey: McMillan Health Care, 1987; 153-163.

267. Unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė. Neurologijos seminarai 2000; 1(9): 97-100.

268. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25(15): 2649-2653.

269. Puškova I, Kraulaidytė V, Sereikė I, Jatužis D; Nemotoriniai simptomai ir gyvenimo kokybė, sergant Parkinsono liga. Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 178-184.

270. Rodrıguez-Ferreiro F, Cuetos E., HerreraM., Menendez M, Ribacoba R. Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. Mov Disord 2010; 25(13): 2136–2141.

271. Possin KL. Visuospatial and visual object cognition in early Parkinson's disease. [Internet] [Thesis]. University of California – San Diego; 2007. [cited 2013 Dec 11]. Available from: http://www.escholarship.org/uc/item/08k9p45w.

273. Ekman, U., Eriksson, J., Forsgren, L., Mo, S.J., Riklund, K., Nyberg, L., 2012. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. Lancet Neurology 11, 679–687.

274. Esposito F, Tessitore A, Giordano A, De MR., Paccone A, Conforti R, et al. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. Brain 2013; 136: 710–725.

275. Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, et al. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. Cerebral Cortex 2010; 20: 1175–1186.

276. Vega MC. Tower of California performance early in Parkinson's disease. [Internet] [Thesis]. University of Texas Southwestern Medical Center; 2008. [cited 2013 Dec 11]. Available from: http://hdl.handle.net/2152.5/506.

277. Fuster, J. (2008). The Prefrontal Cortex, 4th Edn. New York, NY: Academic Press.

278. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. Ann Neurol 2011; 69(6): 986-96.
279. Malapani C, Deweer B, Gibbon J. Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. J Cogn Neurosci 2002: 14: 311–322.
280. Jones CRG, Claassen DO, Yu M, Spies JR, Malone T, Dirnberger G, et al. Modeling accuracy and variability of motor timing in treated and untreated Parkinson's disease and healthy controls. Front Integr Neurosci 2011; 5: 81.
281. Jones CR, Jahanshahi M. Contributions of the basal ganglia to temporal processing: evidence from Parkinson's disease. Timing Time Percept 2013; 1: 1–41.
282. Hughes LE, Altena E, Barker RA., et al. Perseveration and choice in Parkinson's disease: the impact of progressive frontostriatal dysfunction on action decisions. Cereb Cortex 2013; 23: 1572–1581.
283. Malapani C, Rakitin B, Levy R, Meck WH, Deweer B, Dubois B, et al. Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. J Cogn Neurosci 1998; 10: 316–331.
284. Lezak MD, Howieson DB, Lorig DW. Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, 2004, 501-530.
285. Chamberlain SR, BlackwellAD, Nathan PJ, Hammond G, Robbins TW, Hodges JR, et al. Differential cognitive deterioration in dementia: a two year longitudinal study. Journal of Alzheimer's Disease 2011; 24: 125–136.
286. Bohnen N, Kaufer D, Hendrickson R, Ivanco L, Lopresti B, Constantine G, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. J Neurol 2006; 253: 242–247.
287. Price A, Filoteo V,Maddox T. Rule-based category learning in patients with Parkinson's disease. Neuropsychologia 2009; 47(5): 1213–1226.
288. Price AL. Contextual cues remediate problem solving: deficits in Parkinsons disease. Journal of the International Neuropsychological Society 2010; 16 (1):70–76.
289. Goebel S, Mehdorn H, Leplow B. Strategy instruction in Parkinson's disease: influence on cognitive performance. Neuropsychologia 2010; 48(2): 574–580.
290. Pagonabarraga J, Gomez-Anson B, Rotger R, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, et al. Spectroscopic changes associated with mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 34: 312–318.
291. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. J Int Neuropsychol Soc 2010; 16: 268–277.

292. Kulisevsky J, Corcuera-Solano I, Delfino M. Predicting dementia development in Parkinson's disease using Bayesian network classifiers. Psychiatry Res 2012, E-pub ahead of print.
293. Sharpe MH. Auditory attention in early Parkinson's disease: an impairment in focused attention. Neuropsychologia 1992; 30:101-106.
294. Fenelon G, Soulas T, Cleret De Langavant, Trinkler I, Bachoud-Levi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease.J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(11): 1219–1224.
295. Husárová I, Lungu OV, Mareček R, Mikl M, Gescheidt T, Krupa P, et al. Functional imaging of the cerebellum and basal ganglia during predictive motor timing in early Parkinson's disease. J. Neuroimaging 2011. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00663.x [Epub ahead of print].
296. Husárová I, Mikl M, Lungu OV, Mareček R, Vaníček J, Bareš M. Similar circuits but different connectivity patterns between the cerebellum, basal ganglia, and supplementary motor area in early Parkinson's disease patients and controls during predictive motor timing. J Neuroimaging 2013. doi: 10.1111/jon.12030 [Epub ahead of print].
297. Parker KL, Lamichhane D, Caetano MS, Narayanan NS. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. Front Integr Neurosci 2013; 7: 75.
298. Merchant H, Harringon DL, Mck WM. Neural basis of perception and estimation of time. Annu Rev Neurosci 2013: 36:313-336.
299. Schnider BA , Ghose GM. Temporal production signals in parietal cortex 2012; PloSBiol 10:e1001413.doi:10.1371/journal.pbio.1001314.
300. Brown G, Brown S, Christenson G, et al. Effects of task structure on category priming in patients with Parkinson's disease and in healthy individuals. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2002; 24(3): 356–369.
301. Copland D, Chenery H, Murdoch B, et al. Dopamine enhances semantic salience: semantic priming evidence from healthy individuals. Brain and Language 2003; 87: 103–104.
302. Copland D, McMahon K, Silburn P, et al. Dopaminergic neuromodulation of semantic processing: a 4-T fMRI study with levodopa. Cerebral Cortex 2009; 19(11): 2651–2658.
303. Copland D. The basal ganglia and semantic engagement: potential insights from semantic priming in individuals with subcortical vascular lesions, Parkinson's disease, and cortical lesions. Journal of the International Neuropsychological Society 2003; 9(7):1041–1052.
304. Arnott W, Chenery H, Angwin A, Murdoch B, Silburn P, Copland D. Decreased semantic competitive inhibition in Parkinson's disease: evidence from an investigation of word search performance. International Journal of Speech-Language Pathology 2010; 12(5): 437– 445.

305. Arnott WL, Copland DA,Chenery HJ, Murdoch B, Silburn PA, Angwin A. The influence of dopamine on automatic and controlled semantic activation in Parkinson's disease. SAGE-Hindawi Access to Research. Parkinson's Disease 2011; ID 157072.
306. Arnott WL, Copland DA, Chenery HJ, Murdoch B, Silburn PA, Angwin A. The influence of dopamine on automatic and controlled semantic activation in Parkinson's disease. SAGE-Hindawi Access to Research. Parkinson's Disease 2011; ID 157072.
307. Arnott W, Chenery H, Murdoch B, et al. Semantic priming in Parkinson's disease: evidence for delayed spreading activation. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2001; 23(4): 502–519.
308. Hu MT, Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. Published online 00 Month 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.25748
309. Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, et al. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2004; 17: 42-48.
310. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland S. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. MovDisord 2006; 21: 1343-1349.
311. Jellinger KA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neural Transm 2012; 120: 157-167.
312. Liepelt-Scarfone I, Graeber S, Feseker A, et al. Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinson's Dis 2011; 54: 8-43.
313. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease with normal Mini-mental state examination (MMSE) scores. ParkRelDis 2009; 15:226-231.
314. Poewe W. Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. MovDisord 2007; 22(Supp 17):S374-378
315. Uc EY, McDermott MP, Marder KS et al. Incidente and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson's disease clinical trial kohort. Neurology 2009; 73:1469-1477.]
316. Wakamori T, Agari T, Yasuhara T, Kameda M, Kondo A, Shinko A, et al. Cognitive functions in Parkinson's disease: Relation to disease severity and hallucination. Parkinsonism Relat Disord 2014 Jan 13. pii: S1353-8020(14)00004-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.002. [Epub ahead of print].
317. Legon W, Dionne JK, Meehan SK, et al. Non-dominant hand movement facilitates the

frontal N30 somatosensory evoked potential. BMC Neuroscience 2010; 11: 112-119.

318. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. J Neurol 2006; 253: 448-454.

319. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. Arch Neurol 2000; 57(4): 470–475.

320. Ito K, Nagano-Saito A, Kato T et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F]fluoro-l-dopa PET study. Brain 2002; 125(6): 1358–1365.

321. Laučkaitė K, Rastenytė D, Šurkienė D, Vaitkus A, Sakalauskas A, Lukoševičius A, et al. Specificity of transcranial sonography in parkinson spectrum disorders in comparison to degenerative cognitive syndromes. BMC Neurol 2012; 12: 12.

322. Tinaz S, Courtney MG, Stern CE: Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26: 436–441.

323. Cilia R, Ko JH, Cho SS et al. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. Neurobiol. Dis 2010; 39(1): 98–104.

324. Brooks DJ. Imaging non-dopaminergic function in Parkinson's disease. Mol Imaging Biol 2007; 9(4): 217–222.

325. Asahina M, Suhara T, Shinotoh H, Inoue O, Suzuki K, Hattori T. Brain muscarinic receptors in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65(2): 155–163.

326. Bogdanova Y, Cronin-Golomb A. Alexithymia and apathy in Parkinson's disease: neurocgnitive correlates. Behav Neurol 2013; 27(4): 10.

327. Goldman J, Ghode RA, Oyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbns GT. Disociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, cognitive status in Parkinson's disease. ParkRelDis http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.006.

328. Palavra NC, Naismith SL, Lewis SJG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. Neurology Research International Volume 2013, Article ID 576091, 8 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2013/576091.

329. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, et al. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. Cerebral Cortex 2001: 11: 1136-1143.

330. Poletti M, Bonuccelli U. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. Therapeutic Advances in Psychopharmacology 2012.

331. Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, et al. Impaired extra-dimensional shift performance

in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. Neuropsychologia 1989; 27(11/12): 1329-1343.

332. Riekkinen PSr, Kejonen K, Laakso M, Soininen H, Partanen J, Riekkinen M. Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions, in non-demented Parkinson's disease patients. NeuroReport 1998; 9: 1507-1511.

10. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

10.1. Straipsniai:

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; (4): 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.

10.2. Tezės:

1. Kaladytė Lokominienė R. Early Cognitive Impairment in Parkinson’s disease. Žodinio pranešimo tezės; V Baltijos šalių neurologų kongresas, Ryga, 2006.
2. Kaladytė Lokominienė R. Psychiatric and sleep disorders in Parkinson’s disease. Žodinio pranešimo tezės; VII Baltijos šalių neurologų kongresas, Tartu, 2012.
3. Kaladytė Lokominienė R., Budrys V., Audronytė E. Fatigue in Parkinson’s disease. Stendinio pranešimo tezės. Europos neurologų asociacijų kongresas, Stokholmas, 2012.
4. Kaladytė Lokominienė R. Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostika. Žodinio pranešimo tezės. Lietuvos Neurologų Asociacijos konferencija, Klaipėda, 2012.

10.3. Pranešimai:

a. Early Cognitive Impairment in Parkinson’s disease. Žodinis pranešimas; V Baltijos šalių neurologų kongresas, Ryga, 2006.

b. Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostikos ir gydymo ypatumai. Paskaitų ciklas. Lietuvos neurologų asociacija, kraštų draugijų konferencijos. Vilnius, Klaipėda, Panevėžys, Utena, Šiauliai, 2011.

c. Psychiatric and sleep disorders in Parkinson's disease. Žodinis pranešimas; VII Baltijos šalių neurologų kongresas, Tartu, 2012.

d. Parkinsono liga ir pažinimo funkcijos. X Lietuvos neurologų asociacijos vasaros mokykla, Trakai, 2012.

e. Kognityviniai sutrikimai sergant ankstyva Parkinsono liga. Vilniaus krašto neurologų draugijos konferencija, Vilnius, 2012.

f. Miego sutrikimai Parkinsono ligos metu. Vilniaus krašto neurologų draugijos konferencija, Vilnius, 2012.

g. R. Kaladytė Lokominienė, V.Budrys, E.Audronytė. Fatigue in Parkinson's disease. Stendinis pranešimas. Europos neurologų asociacijų federacijos kongresas, Stokholmas, 2012.

h. Ankstyvos Parkinsono ligos diagnostika. Lietuvos neurologų asociacijos konferencija, Klaipėda, 2012.

i. Pažinimo sutrikimai Parkinsono ligos metu. Kauno krašto neurologų draugijos konferencija, Kaunas, 2012.

11. KITOS PUBLIKACIJOS

11.1. Straipsniai leidiniuose, esančiuose Lietuvos mokslo tarybos patvirtintose tarptautinėse duomenų bazėse:

1. Kaladytė Lokominienė R., Runkauskaitė I., Budrys V., Parnarauskienė R. Eklampsija ir galvos smegenų pažeidimas. Neurologijos seminarai 2006; 10(29): 182-187.
2. Kaladytė Lokominienė R., Jasionis A. Hiperseksualumas neurologinių būklių metu. Neurologijos seminarai 2011; 15(50): 241-252.

11.2. Monografijos, vadovėliai:

1. Kaladytė Lokominienė R. Skyrius "Nervų sistemos ligos"/Sveikatos enciklopedija/ red. M.Drungilaitė, R.Jankūnas/Vilnius, Vaistų žinios, 2003.
2. Kaladytė Lokominienė R. Juosiančiosios pūslelinės (Herpes zoster) diagnostika ir gydymas. Metodinė mokomoji priemonė/ sudarytoja I.Marčiukaitienė. Vilnius, VU MF tarybos pr. Nr.1 (501), 2005.
3. Kaladytė Lokominienė R., Budrys V. Skyrius "Nervų sistemos ligos ir nėštumas"/Akušerija ir ginekologija šeimos gydytojo praktikoje/Sudarytoja ir mokslinė redaktorė G.Drąsutienė. Vilnius, Vaistų žinios, 2005; 406-428.
4. Kaladytė Lokominienė R. Skyrius „Neramių kojų sindromas: paplitimas, klinika, diagnostikos bei gydymo ypatumai"/Miego sutrikimų įtakos sveikatai ir nelaimingiems

atsitikimams darbe apžvalga/Sudarytoja ir mokslinė redaktorė V.Liesienė. Vilnius, Valstybinė darbo inspekcija, 2006.

5. Kaladytė Lokominienė R. Neramių kojų sindromas. Diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos/ Sudarytoja ir mokslinė redaktorė I.Šadreikienė. Vilnius, Vaistų žinios, 2007.

6. Kaladytė Lokominienė R. Skyrius „Neurologinė veido ir burnos organų patologija“/Veido, žandikaulių ir burnos chirurgija. /Sudarytojas ir mokslinis redaktorius J.Olekas. Vilnius, Vaistų žinios, 2008; 567-593.

7. Kaladytė Lokominienė R., Budrys V. Skyrius “Nervų sistemos ligos ir nėštumas”/Akušerija ir ginekologija šeimos gydytojo praktikoje/Sudarytoja ir mokslinė redaktorė G.Drąsutienė. 2-asis leidimas. Vilnius, Vaistų žinios, 2010; 339-360.

8. Kaladytė Lokominienė R. Skyrius “Ūminiai ekstrapiramidiniai judesių sutrikimai“/ Urgentinė neurologija./ Sudarytojas ir mokslinis redaktorius V.Budrys. Vilnius: Vaistų žinios, 2011; 169-192.

9. Kaladytė Lokominienė R. Skyrius “Ūminės neurologinės būklės nėštumo metu“/ Urgentinė neurologija./ Sudarytojas ir mokslinis redaktorius V.Budrys. Vilnius: Vaistų žinios, 2011; 317-343.

11.3. Kiti moksliniai straipsniai:

1. Kaladytė Lokominienė R. Paraneoplastinė smegenėlių degeneracija. Neurologijos seminarai 2002; 3(16):109-115.

2. Kaladytė Lokominienė R., Parnarauskienė R., Budrys V., Kaubrys G., Masaitienė R., Staišiūnaitė D. Guillain-Barre sindromas: 68 ligos atvejų klinikinė analizė. Neurologijos seminarai 2003; 1(17): 79-85.

1. Kaladytė Lokominienė R., Parnarauskienė R. Parkinsono ligos diagnostika ir gydymas. Internistas 2004; 4(34):18-21.

2. Kaladytė Lokominienė R., Parnarauskienė R. Ropinirolio taikymas Parkinsono ligai gydyti. Internistas 2004; 5(35):14-18.

3. Kaladytė Lokominienė R. Skausmo samprata, kilmė, klinikiniai ypatumai. Dažniausios skausmo priežastys neurologijoje. Farmacija ir laikas 2005; 5:20-23.

4. Kaladytė Lokominienė R., Parnarauskienė R. Parkinsono liga ir skausmas. Internistas 2007, 5(68): 20-21.

5. Kaladytė Lokominienė R., Budvytytė V., Baltrūnas T. Lytinė disfunkcija sergant išsėtine skleroze (Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis); stendinio pranešimo tezės; V Baltijos šalių neurologų kongresas, Ryga, 2006.

11.4. Standartai ir teisės aktai, kuriuos parengiant dalyvauta:

1. Parkinsono ligos ir antrinio parkinsonizmo diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodika (patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. balandžio 28 d. įsakymu Nr. V-288, peržiūrėta 2011 sausio mėn. 11 d.).
2. Neramių kojų sindromo diagnostikos ir ambulatorinio gydymo metodika, 2007.
3. Levodopos/karbidopos žarnų gelio (DUODOPA) skyrimo tvarka, sergant vėlyvąja komplikuota Parkinsono liga, 2012.

12. FINANSAVIMAS

Tyrimą atliktas projekto KRANEPARK („Klinikiniai, radiologiniai ir neurofiziologiniai ankstyvos Parkinsono ligos diagnostikos kriterijai“), kurį finansavo Lietuvos mokslo taryba pagal sutartį MIP077/2011, sudėtyje.