

**КЛИНИКА ПО НЕВРОЛОГИЯ НА МБАЛ - НАЦИОНАЛНА
КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА, ЕАД - СОФИЯ**

Д-р ИВАН ГЕОРГИЕВ ЛИСИЧКОВ

**КЛИНИКО - ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА
ДИАГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ НА ПРОМЕНИТЕ НА CNV И
P300 ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на
образователната и научна степен „доктор”**

Научна специалност

03.01.19 Неврология

Научни ръководители:

Проф. д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м.н.

Доц. д-р Любомир Хараланов Хараланов, д.м.

София – 2015

Дисертационния труд съдържа 186 стандартни машинописни страници, 15 таблици, 29 фигури, 4 приложения. Книгописът включва 352 заглавия, от които 14 на кирилица и 338 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 6 октомври 2015 г. от 12:30 ч. в конферентната зала на Национална кардиологична болница - София , съобразно заповед на Изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ” ЕАД-София №360/04.09.2015, пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Пенчо Колев, д.м. , рецензент
2. Доц. д-р Коста Костов, д.м., рецензент
3. Доц. д-р Бойко Стаменов, д.м., становище
4. Проф. д-р Стефка Янчева, д.м.н., резервен член
5. Доц. д-р Красимир Генов, д.м., резервен член

Материалите по защитата се намират на разположение на интересуващите се при доц. д-р Л. Хараланов в клиника по Неврология на МБАЛ-НКБ, ЕАД - София на адрес: София 1309. ул.”Коньовица” № 65

СЪДЪРЖАНИЕ

1.	Въведение	6
2.	Цел и задачи	8
3.	Клиничен контингент и методи	10
4.	Резултати от собствени проучвания	22
4.1	Демографска, клинична и КТ характеристика на болните с ПБ и контролна група	22
4.2.	Резултати от неврофизиологични изследвания	26
5.	Обсъждане на резултатите	48
6.	Изводи	57
7.	Приноси	59
8.	Публикации и научни съобщения	61

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Използвани съкращения на думи и изрази на български език

АД	Автозомно-доминантен тип на унаследяване
АР	Автозомно-рецесивен тип на унаследяване
ДЛР	Дълголатентен рефлекс
ЕЕГ	Електроенцефалография
ЕМГ	Електромиография
ИСИ	Интерстимулус интервал
МАО	Моноаминооксидаза
МЕП	Моторни евокирани потенциали
МРТ	Магнитно-резонансна томография
МСА	Мултисистемна атрофия
МСА-п	Мултисистемна атрофия- Паркинсонов вариант
ПБ	Паркинсонова болест
ПЕТ	Позитронно-емисионна томография
ПСП	Прогресивна супрануклеарна парализа
рТМС	Репетитивна транскранална магнитна стимулация
СМАП	Сумарен моторен акционен потенциал
ТМЕП	Транскраниални моторни евокирани потенциали
ТМС	Транскранална магнитна стимулация

Използвани съкращения на думи и изрази на английски език

BP	Bereitschaftspotential
BSIT	Brief Smell Identification Test
CNV	Contingent negative variation
ERD	Event-related desynchronisation
ERP	Event-related potential
ERS	Event-related synchronisation
GABA	Gamma-aminobutyric-acid
ISI	Interstimulus interval
LBD	Lewy Body Disease
LLR	Long loop reflex
LRP	Lateralized Readiness Potential
MEG	Magnetoencephalography
PINV	Post-Imperative Negative Vawe
Pre-SMA	Pre-supplementary motor area
RAP	Reafferent Potential
RP	Readiness potential
RT	Reaction time
SMA	Supplementary motor area
SNpc	Substantia Nigra pars compacta
SNpr	Substantia Nigra pars reticulata
SPECT	Single photon emission computed tomography
SPN	Stimulus-preceding negativity
VTA	Ventral tegmental area

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Паркинсоновата болест (ПБ) е второто по честота невродегенеративно заболяване след болестта на Alzheimer и това определя неговата социална значимост и финансова тежест за обществото.

С бурното развитие на неврофармакологията, в частност на невропротекцията, дълбоката мозъчна стимулация и прилагането на стволови клетки, както и на новите диагностични методи, все по-голямо значение придобива ранната диагностика на ПБ.

На този етап от развитието на медицинската наука със сигурност може да се твърди, че единствено промените в PET и SPECT са надежден ранен маркер за ПБ. По литературни данни обаче в около 10 % от случаите, особено при пациенти с Паркинсонови синдроми, тези методики не осигуряват достатъчно диференциално-диагностични възможности.

Дълбоката мозъчна стимулация на базалните ганглии е терапевтичен подход с доказана ефективност при лечение на пациенти с напреднала ПБ. Някои промени в компонентите на Свързаните със събитие предизвикани потенциали (и конкретно CNV), установени при прилагането на дълбока мозъчна стимулация, показват възможността те да бъдат използвани като ранен маркер за наличието на това заболяване.

При пациентите с Паркинсонова болест, в резултат на намалена активация на мозъчната кора от страна на стрио-палидо-таламо-кортикалните възходящи пътища и абнормни кортико-стриатумни взаимодействия е нарушена сензорно-моторната интеграция и подготовка на отговор в задачи с реакция за време.

Съпътстващите болестта когнитивни нарушения може допълнително да предизвикат промени в P_{300} .

Комплексното изследване на CNV и P₃₀₀, едновременно с отчитане на времето на реакция при двете методики, може да разкрие разнообразни когнитивни и моторни аспекти на текущата информационна обработка в мозъка, свързана с експериментални задачи.

Това ни мотивира обстойно да проучим промените на CNV и P₃₀₀ при ПБ с цел да проверим **научната хипотеза** за тяхната стойност като ранен маркер за наличие на заболяване и като възможен предиктор за прогресия на болестните прояви.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: Комплексно да се проучат клинично-електро-физиологичните корелации на промените на Контингент негативната вариация и P_{300} при пациенти с Паркинсонова болест и здрави контроли

ЗАДАЧИ:

1. Да се проучат и анализират клиничните и неврофизиологичните характеристики на пациентите с ПБ болест и контролната група.
2. Да се сравнят латентните времена и амплитудите на ранната и късна CNV при болни с ПБ и контролна група от здрави лица.
3. Да се изследват времето на реакция (RT) и вариабилността на отговорите при различни интерстимулус интервали при пациенти и контроли.
4. Да се изследват латентните времена и амплитудите на P_{300} при пациенти с ПБ и здрави контроли.
5. Да се сравнят латентните времена и вариабилността на времето на реакция (RT) и процент грешки при P_{300} при ПБ и здрави контроли.
6. Да се изследва корелацията между амплитудата на P_{300} и времето на реакция и между латентното време на P_{300} и време на реакция.
7. Да се изследва влиянието на тежестта на ПБ върху параметрите на CNV и P_{300} .
8. Да се определи диагностичната и прогностична стойност на промените на CNV и P_{300} при ПБ.

3. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

3.1 КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

За изпълнение на поставените задачи в периода 2009-2013 год. в МЦ-Русе, след получаване на информирано съгласие, са изследвани 50 болни и 35 здрави лица. Средната възраст на контролите и пациентите е $69,8 \pm 16,5$ год (от 52 до 85 год). Разпределението по пол е представено в Табл. 1, а по пол и възраст в Табл. 2.

Изследваните лица са разпределени в 3 групи както следва:

- 1) **Контроли: (n=35; 24 жени)**, от които 1 е с корова атрофия, 1- с калцификати в базалните ганглии, 2 - с лакунарни инфаркти, 2 - с есенциален тремор и 29 са без неврологично заболяване.
- 2) **Подгрупа пациенти с ранна, неусложнена ПБ (n=30;15 жени)**, от които 3 с КТ данни за подкоров лакунарен инфаркт, 2 - с корова атрофия и 1- с нормотензивна хидроцефалия.
- 3) **Подгрупа пациенти с напреднала ПБ, с двигателни флуктуации, (n=20;10 жени)**, от които 11 са с КТ данни за корова атрофия, 1- с подкоров лакунарен инфаркт, 1 - с единичен мозъчен инфаркт.

8 (16%) от пациентите са с положителна фамилна анамнеза за П.Б. 22-ма от пациентите с ранна неусложнена ПБ са новооткрити и не са започнали антипаркинсонова терапия по време на изследването, но по-късно диагнозата е препотвърдена при всеки един от тях в Университетска клиника.

Включващи критерии при пациенти с ПБ:

1. Продължителност на заболяването най-малко 6 месеца.
2. Да покриват критериите на United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank за вероятна диагноза ПБ.

Изключващи критерии за Паркинсонова болест :

1. Симптоми, появяващи се необичайно рано в клиничния ход на болестта:
 - а. Изразена постурална нестабилност през първите 3 години след началото на симптомите.
 - б. „Freezing” феномени през първите 3 години.
 - в. Халюцинации, несвързани с медикаменти през първите години.
 - г. Деменция, която предшества моторните нарушения или ако се появява още през първата година.
2. Супранукларна погледна парализа (различна от ограничение на обема на погледа нагоре) или забавяне на вертикалните сакади.
3. Тежка симптоматична дизавтономия, която не съответства на ефектите на използваните медикаменти.
4. Документирани състояния, които са известни като причиняващи Паркинсонизъм и са във възможна връзка с наличните симптоми (кореспондиращи огнищни мозъчни лезии или прием на невротептици през последните 6 месеца).

Съобразно тези критерии, от изследването са изключени 3-ма пациенти от подгрупата на ранната ПБ, 1- с наличие на нормотензивна вътрешна хидроцефалия, 1- със супрануклеарна погледна парализа и 1 - с мозъчен инфаркт, локализиран в базалните ганглии.

Критерии за разпределението на пациентите в две групи: ранна и късна (усложнена) ПБ са общите оценки от клиничните скали на Hoehn-Yahr и Унифицирана скала за оценка на Паркинсоновата болест - UPDRS - обща част и UPDRS - III-та част (двигателна дейност).

Подгрупи пациенти с ПБ:

- 1) **Подгрупа на пациенти с ранна, неусложнена ПБ:** съответства на оценка под 2,5 т от Модифицираната скала на Hoehn-Yahr, общ сбор от UPDRS (обща оценка) до 45 т. и до 25 т. от UPDRS III-та част.

- 2) **Подгрупа на пациенти с късна, усложнена ПБ:** отговаря на оценка ≥ 3 т. по скалата на H-Y, UPDRS (обща част) ≥ 45 т и UPDRS III част ≥ 25 т. Schwab And England Activities Of Daily Living Scale при тази група е ≥ 90 %.

При пациентите с ранната ПБ 4-ма приемат L-DOPA медикаменти,
7- Амантадин и 1-неерготаминови DOPA-агонисти.

3.2 МЕТОДИ

3.2.1.КЛИНИЧЕН МЕТОД

При всички участници е снета подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус. За целите на проучването са използвани следните клинични рейтингови скали:

- 1) Чрез 5-степенната модифицирана скала на Höehn-Yahr са оценени тежестта, разпространението на симптомите (едностранно, едностранно + аксиално и двустранно), отчетени са постуралните нарушения, отговор на L-дopa медикаментите, както и глобалното функциониране на пациента. Макар че обикновено се прилага заедно с UPDRS, тя не е интегрална част от нея.
- 2) Тежестта на Паркинсонова болест е оценена чрез UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), която съчетавайки елементи на множество подскали я превръща в цялостен, гъвкав и ефективен инструмент за наблюдение на прогресията на ПБ и определяне на степента на увреда.
 - Чрез I част са изследвани когницията, поведението и емоциите.
 - самооценка на ежедневните дейности (хранене, гълтане, обличане, писане, обръщане в леглото, грижи за личната хигиена) и субективна преценка на тежестта на отделните симптоми са оценени в част II.
 - чрез прости моторни тестове в III част на UPDRS са изследвани двигателните функции - говор, лицева експресия, тремор, ригидност, ритмични и серийни движения, изправяне от стол без помощта на ръцете, скорост на движенията, постурална стабилност и походка.
 - В нашето проучване се обръща специално внимание на влиянието на двигателните нарушения, оценени в част III върху параметрите на CNV.

- усложненията от медикаментозното лечение: дискинезии , ранна сутрешна дистония, двигателни флуктуации, свързани (предвидими) и несвързани с приема и дозата на L-dopa (непредвидими) „on” и „off” феномени и продължителността на “off”-периодите са изследвани в част IV на UPDRS. Отчетени са гастроинтестиналните нарушения. Направена е оценка на нарушенията на съня и ортостатичната авторегулация на артериалното налягане.

Крайният кумулативен резултат варира от 0 (без увреждане) до 199 (пълна инвалидност).

- 3) За глобална оценка на ежедневната активност при пациенти с ПБ е приложена **Schwab-England ADL скала**.
- 4) Когнитивните функции - ориентация за време и място, памет, аритметични способности, внимание, реч и конструктивен праксис са изследвани чрез модифицираната, адаптирана за нашата страна **MMSE скала**.

3.2.2. НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩ МЕТОД

При четири лица (12 %) от групата контроли, 13 (43%) от групата с ранна (неусложнена) ПБ и при всички 20 пациенти от 3-та група с късна (усложнена) ПБ е извършено СТ изследване на главен мозък от квалифицирани и сертифицирани специалисти на компютърен томограф General Electric в МБАЛ-Русе.

3.2.3. НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕТОДИ

3.2.3.1. ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКИ МЕТОД.

При всички пациенти с ПБ (групи 2 и 3), лично от дисертанта е извършено електромиографско изследване с повърхностни електроди-отвеждания от *m. extensor carpi radialis* и *m. flexor carpi ulnaris* от страната на тремора, когато е бил едностранен и от страната на клинично позиявения тремор, когато е двустранен. Използвана е двуканална апаратура „NeuroMEP-micro” на компанията Neurosoft.

3.2.3.2. КОНТИНГЕНТ НЕГАТИВНА ВАРИАЦИЯ (Contingent Negative Variation)

Изследванията са провеждани сутрин в интервала от 8⁰⁰-11⁰⁰ часа, като лицата трябва да са закусили и приели сутрешните дози на антипаркинсоновите медикаменти (валидно за групи 2 и 3). Всички са изрично предупредени да не са приемали алкохол и психотропни медикаменти през последните 24 ч. Върху десният подлакътник на пациентския стол се монтира бутон на фирма Neurosoft, свързан чрез USB порт с апаратурата, с цел отчитане на времето на реакция (чрез натискане на бутона с върха на десния показалец).

Използвана е ЕМГ/ЕП двуканална апаратура „NeuroMEP-micro” на фирма Neurosoft. Скалповите отвеждания при всички изследвани лица са

по международната система 10-20. Използва се двуканална регистрация - на 1-ви канал се отвежда от Fz, а на 2-ри - Cz, за референтен служи обединен бимастоиден електрод. „Заземяващият” електрод е поставен върху Fpz.

Използват се неполяризиращи се Ag/AgCl дискови електроди, запълнени с електропроводен адхезивен гел. Кожата на скалпа се почиства до постигане на входен междуелектроден импеданс $\leq 3 \text{ k}\Omega$. Входният диапазон на усилвателя е $500 \mu\text{V}$, амплитуден реджектор на артефактите $\geq 300 \mu\text{V}$, филтрите са в пропускателен режим $0,02 \text{ Hz} - 10 \text{ Hz}$, чувствителност (sensitivity) на монитора - $100 \mu\text{V/дел.}$, а на полето за усредняване - $5 \text{ до } 10 \mu\text{V/ дел}$, разгъвка на лъча (sweep) при мониторинг и на полето за усредняване са 100 msec/дел , дължина на епохата за анализ на усреднената крива варира в отделните опити от $2600 \text{ до } 5000 \text{ ms}$, съобразно зададения интерстимулус интервал, който е в диапазон $1700 \text{ до } 4000 \text{ ms}$. През произволни интервали мануално се запускат 40 двойки стимули, като за предупредителен (Sw) сигнал служи звук, подаден с аудиометрични слушалки TDH49-10 Ω , с честота на тона 1000 Hz и интензитет 60 dB над слуховия праг(HL), продължителност 200 msec , а за „императивен” (Si) стимул - единичен „флаш” с интензивност 17% от max и времетраене 50 ms от източник LED фотостимулатор тип Neurosoft Ph S2(USB). Интерстимулус интервалът (ИСИ) в самия индивидуален опит слабо варира ($\pm 10\%$), за да се избегне хабитуация. Това се задава автоматично от апаратурата, а между опитите се използват две различни настройки, като в повечето случаи (46 лица) са прилагани два различни интервала - с продължителност $1700 \text{ и } 2000 \text{ ms}$, за изучаване на влиянието на ИСИ върху отговорите. Отчитането на моторната реакция (натискане на бутон; RT) е така настроено, че опитите автоматично се анулират и

отпадат от усредняване когато реакцията не се вмести във „времения прозорец” $-250 \text{ msec} / + 250 \text{ ms}$. около точката на поява на S_i .

Автоматично се изчислява броят на отпадналите опити като % грешки. За изолиния се приема усреднената ЕЕГ, предшестваща предупредителния стимул с 1 s ($\text{delay}=1000 \text{ ms}$). Автоматично върху усреднените криви се маркират времената на презентация на стимулите: S_w , S_i и натискането на бутона (PressB).

Отчетени са ранните („перцептивни”) компоненти $N1$ и $P2$, които са относително отчетливи и константни при повечето изследвани лица. По-късните $N2$ и $P3$ компоненти са вариабилни и се маркират мануално. Следват „бавните” негативни вълни - ранна и късна CNV и отчетливата позитивна дефлексия след императивния стимул S_i , наречена RAP („реаферентен” потенциал). В някои случаи се регистрира и пост-императивна негативна вълна - $PINV$.

RAP се наблюдава единствено при моторна реакция.

Времето на реакцията се отчита автоматично: $RT = t_p$ (време на натискане на бутона) $- t_w$ (време на поява на императивния стимул).

Средното отклонение на отговорите (времева дисперсия, измерена в ms) се изобразява графично и автоматично се калкулира процентът на грешните отговори.

Идентификацията на 1-ви компонент на CNV (ранна- CNV) се основава на факта, че той обикновено е с по-висока амплитуда във фронталните отвеждания, възниква около 1 s след предупредителния стимул и се появява след „късните сензорни” компоненти $N2$ и $P3$.

Идентификацията на 2-ри компонент (късна- CNV) е по-трудна, поради някои негови особености. Първо - той се представя като бавно нарастваща негативна вълна („negative slope”), чието начало е със

значителна вариабилност и силно зависи от промените на интерстимулус интервала.

Второ - пикът на късната CNV може да предшества или да съвпада с императивния стимул, а най-често негативността продължава да нараства след появата му.

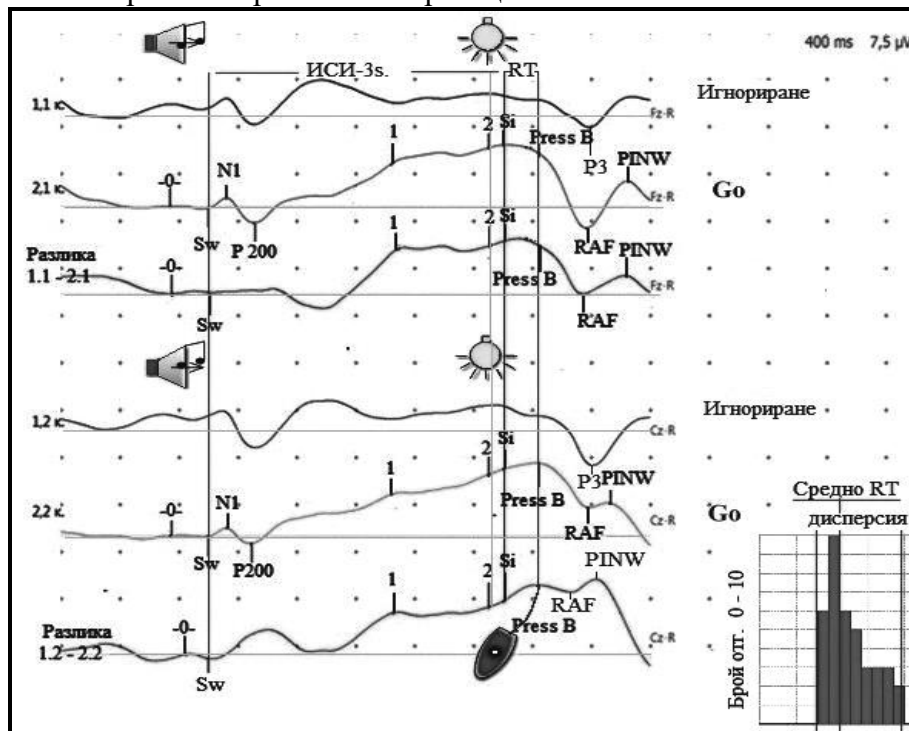
Краят на тази нарастваща негативност се подчертава много добре от рязката позитивна дефлексия на реаферентния потенциал(RAP). В случаите, когато амплитудния максимум на вълната е след императивния стимул е вземана за анализ най-голямата негативност в терминалните 100 ms преди императивния стимул.(Фиг. 1)

Фиг. 1. CNV Sw-тон 1000 Hz, Simp- флаш, Press B-натискане на бутон;

крива 1(1к.-Fz-R) и крива 4 (2к. Cz-R) при игнориране на Sw (без моторна реакция - NoGo)

крива 2(1к.-Fz-R) и крива 5(2к. Cz-R) при реакция в отговор на Sw (Go)

крива 3(1к.-Fz-R) и крива 6(2к. Cz-R) - разлики между 2 и 1 и между 5 и 4 долу вдясно-хистограма на времената на реакция.



Използвани са два стандартни интерстимулус интервали: „къс интервал” - 1700 ms и „дълъг”- 2000 ms. В „късата” парадигма - ИСИ-

1,7 s се отчита допълнително амплитудата на CNV в „точка“ 1250 ms след предупредителния (Sw) стимул, а в „дългата“ (ИСИ-2 sec) - в „точките“ 1200 ms и 1600 ms след предупредителния (Sw) стимул.

Целта е да се проследи разгръщането на негативността във времето. Множество наши наблюдения показват, че ако лицата изпълняват задачи отначало с „къс“ интерстимулус интервал - 1,7 s, а след това „дълъг“- 2 s, се наблюдава преждевременен пик и бързо спадане на негативността на CNV преди S2(Si), по- често при пациентите, което налага да се редуват 40 усреднявания с „къси ИСИ“ и 40- с „дълги ИСИ“, с цел избягване на хабитуация и фиксиране на „психически времеви еталон“.

Правени са по 2 опита със всеки ИСИ (1,7 и 2 s.), след което кривите при един и същ ИСИ отново се усредняват. В композицията на всеки опит, в 50% от стимулациите, лицата изрично са предупредени да не реагират („игнориращи - NoGo“ парадигми), които се редуват със серии, изикващи реакция. В нашето проучване са отчитани амплитудите на ранната и късна CNV и на RAP.

Изследвано е влиянието на групата- контроли, пациенти с ранна и късна ПБ и на тежестта на ПБ при пациенти (оценки от UPDRS, UPDRS III част, Hoehn-Yahr и на Schwab-England скали) върху латентното време и амплитудата на ранния и късния CNV за всяко отвеждане поотделно - Fz и Cz и за двата ИСИ.

3.2.3.3. P300 В ОТГОВОР НА ЗРИТЕЛНА „ODD-BALL“

За регистрация на P₃₀₀ са използвани монополярни скалпови отвеждания: Fz и Pz с неполяризиращи се Ag/AgCl електроди, монтирани по международната система 10-20, за референтен служи общ свързан бимастоиден електрод, а заземяващият електрод е фиксиран върху Fpz. Кожата на скалпа се почиства до постигане на входен импеданс ≤ 3

кΩ. Използвани са пропускателни филтри 0,05 - 35 Hz, чувствителност на полето за мониторинг 20 μV/дел, разгъвка - 500 ms/ дел, а полето за усредняване е с чувствителност 5 μV/дел и разгъвка 50 ms/ дел.

Епохата на анализ е 700 ms, честота на дискретизация 1000/sec, чувствителност на входа на усилвателя - 500 μV, прагът на артефактите (амплитуден реджектор) е настроен в пропускателен режим $\leq 300 \mu V$.

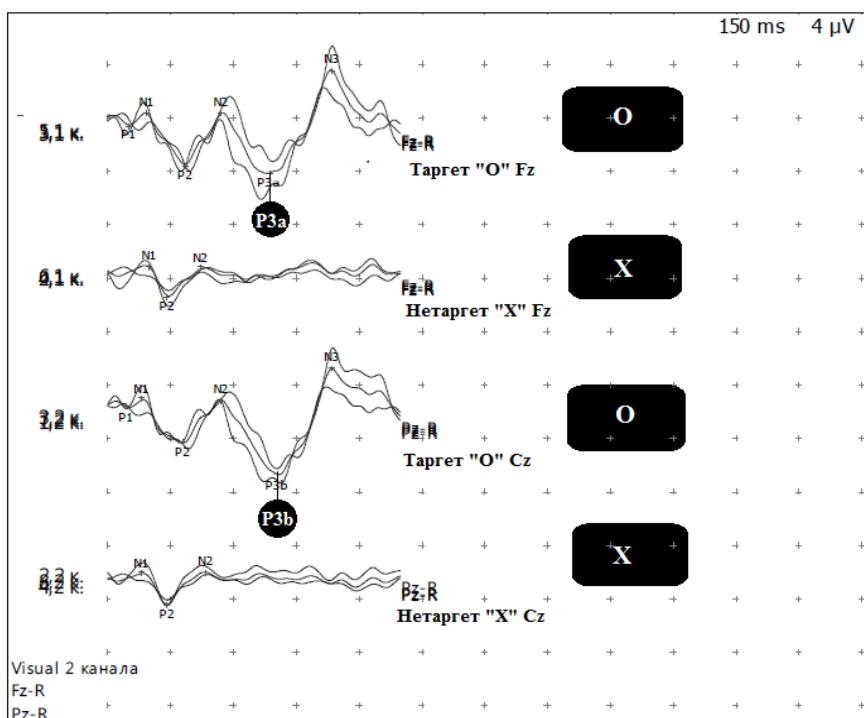
С допълнителен патерн-монитор, поставен на разстояние 110 см. пред пациента се представят два различни символа - незначим (нетаргетен) представлява „X” с големина на елемента 40' с бял цвят на черен фон, а целевият (таргетен) представлява „O” със същия размер, цвят и фон.

Вероятността за поява на „целевия” стимул е 20 %. Те се редуват с честота 1 Hz в случаен порядък. Използват се две различни полета за усредняване - в едното се усредняват кривите, отведени след незначимия стимул, а в другото - кривите, свързани с целевия стимул, поотделно за всеки канал. Участникът е инструктиран да натиска бутона при поява на таргетния стимул (автоматично се усредняват само отговорите, включени във времевия прозорец -250/+250 ms около появата на целевия стимул, а останалите криви се елиминират и отпадат от анализ, отчита се и % на грешни отговори).

Последователно се представят символите до получаването на 100 годни за усредняване криви. Върху всяка от тях се отбелязват и отчитат латентните времена на компоненти N1-P2-N2, като маркерът P_{3a} се поставя върху кривата, отведена от Fz, а P_{3b} (същинският P₃₀₀) върху Pz.

Автоматично се маркира времето на реакция върху кривата и се изчислява времевата дисперсия на отговорите. (Фиг. 2)

Фиг 2. P₃₀₀ в отговор на зрителна „odd-ball” парадигма



3.2.3.4 СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОД

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети STATISTICA, Vers.10.0, STATGRAPHICS; SPSS и EXCEL for Windows. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти и др.

При анализа на резултатите са приложени следните параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите: t – test, ANOVA с post hoc tests Tukey, Scheffe, Bonferroni, Newman-Keuls, Duncan и непараметричните тестове при различно от нормалното разпределение на случаите Pearson' χ^2 - test, Mann-Whitney и Kruscal-Wallis H-test.

За моделиране и прогнозиране на корелационни зависимости са използвани регресионни модели. Значимостта на резултатите, изводите и заключенията е определяна при $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

4.1. Демографска, клинична и КТ характеристика на болните с ПБ и контролна група

4.1.1. Демографска характеристика на болните с ПБ и контролна група

Анализирано е разпределението по пол и възраст в контролната и клиничните групи. Резултатите са представени на табл.1

Табл. 1. Разпределение на изследваните по пол и възраст

Група	Възраст Мъже	Възраст Жени	Средна възраст в групата
Контроли $\bar{x} \pm SD$ Min-max	73±7,2 (от 65 г. до 85 г.)	67,8±6,34 (от 57 г. до 84 г.)	69,4±6,96 г. (от 57 г. до 85 г.)
Ранна неусложнена ПБ $\bar{x} \pm SD$ Min-max	68,4±5,45 (от 58 г. до 77 г.)	67,67±4,84 (от 59 г. до 77 г.)	68,4±5,46 (от 58 г. до 77 г.)
Късна усложнена ПБ $\bar{x} \pm SD$ Min-max	75,7±3,65 (от 69 г. до 81г.)	69,4±7,9 (от 52 г. до 78 г.)	72,55±6,82 (от 52 г. до 81г.)
Общо $\bar{x} \pm SD$ Min-max	71,44±6,48 (от 58 г. до 85г.)	68,61±6,41 (от 52 г. до 84 г.)	69,8±6,55 (от 52 г. до 85 г.)

Разпределението между групите по пол и възраст (Табл.1) е равномерно ($p > 0,05$), въпреки по-големия брой жени в проучването. В достъпната литература не се съобщава за полови различия в параметрите на когнитивните потенциали.

4.1.2. Клинична и нозологична характеристика на изследваните лица (контроли и пациенти с ПБ)

Обобщена клинична и нозологична характеристика на участниците в изследването (контроли и пациенти с ПБ) е представена на табл.2.

Табл. 2. Нозологична и клинична характеристика на контролите и пациентите с ПБ

	Контроли (n=35)	Начална, неусложнена ПБ (n=30)	Късна, усложнена ПБ (n=20)
Неврологично здрави	30 (91%)	-	-
Нозологична единица			
Продължителност на ПБ (мес.) $\bar{x} \pm SD$	-	12,2±6	65,3±38
Есенциален тремор	3 (9%)	-	2 (10%) коморбидност
Артериална хипертония	21 (60%)	19 (63%)	14 (70%)
Захарен диабет	4 (11%)	3 (10%)	3(15%)
Клинична характеристика			
Тремор при покой	-	25 (83%)	17 (85%)
Постурален тремор	-	2 (7%)	3 (15%)
Кинетичен и интенционен тремор	-	2 (7%)	2 (10%)
Екстрапирамидна ригидност	-	15 (50%)	18 (95%)
Брадикинеза	-	14 (47%)	20 (100%)
Постурална нестабилност	-	7 (23 %)	14 (70%)
Двигателни усложнения			
Предвидим ефект на изчерпване			
Сутрешна акинезия	-	1 (3%)	16 (80%)
Нощни акинезии	-	-	14 (70%)
Постпрандиална акинезия	-	-	2 (10%)
Феномени на забавено действие на L-dopa (“kiskin”)	-	-	4(10%)
Отслабена (субоптимална) реакция	-	1 (3%)	15 (75%)
Липсваща реакция (“no on”)	-	-	-

Феномени на включване и изключване ("on-off" внезапни непредсказуеми двигателни флукутации, траещи мин. и сек., несвързани с времето на приемане на L-dopa)			
Акинетични кризи (часове, дни)	-	-	5 (25%)
Феномен на „замръзване“ ("freezing"- сек. до мин.)	-	1 (3%)	10 (50%)
Kinesia paradoxa	-	-	3 (15%)
Дискинезия в пикова доза ("peak of dose")	-	-	9 (45%)
Дистония в периода на изчерпване на ефекта на единичната доза (в "off" периода)			
Сутрешна дискинезия на палеца	-	-	10 (50%)
Двуфазни дискинезии (в началото и в края на "on" фазата)	-	-	-

При 13% от пациентите в групата с ранна ПБ и в 15% от групата с късна ПБ липсва тремор. Ригидност на мускулатурата се установява при 50% от случаите в групата с ранна ПБ и 95% в групата на напреднала ПБ, брадикинезия - при 47% от първата и 100% от втората, а постурална нестабилност - при 23% от групата с ранна ПБ и 70% - с късна. 3 лица (9%) от контролите са с есенциален тремор.

Резултатите от клиничните скали са представени на табл.3.

Средната оценка от скалата на Hoehn-Yahr в групата с начална ПБ е значимо по-нисък в сравнение с тази при късна ПБ ($p < 0,00005$).

Табл. 3. Когнитивни и моторни функции при контроли и пациенти с ПБ

Функционални скали за оценка на когнитивните функции и на тежестта на ПБ	Контроли n= 35	Начална неусложнена ПБ n= 30	Късна усложнена ПБ n= 20
MMSE $\bar{x} \pm SD$ Me	27,7±2 28	27,3±2,1 28	25,45±3 26,5
UPDRS $\bar{x} \pm SD$ Me	-	26,83±11,6 22	59,6±16,2 54,5
UPDRS III-та част $\bar{x} \pm SD$ Me	-	15,8±5,3 15	28,7±9,6 27
Модиф. скала на H-Y $\bar{x} \pm SD$ Me	-	1,68±0,5 1,5	3,5±0,4 3,5
Shwab England A.D.L S. $\bar{x} \pm SD$ Me	-	92,7±6,4 90	72±9,5 75

Разликите в клиничните скали - UPDRS и UPDRS III-та част са статистически достоверни между двете групи пациенти ($p < 0,05$). Това също е валидно и за Shwab England ADLS ($p < 0,05$).

4.1.3. Резултати от невроизобразяващите изследвания

При четирима пациенти (12 %) от групата контроли, 13 (43%) от групата с ранна (неусложнена) ПБ и при всички 20 пациенти от 3-та група с късна ПБ е извършен СТ на главен мозък. Резултатите от изследването са представени на табл.4.

Табл. 4. СТ характеристика на контролите и пациентите с ПБ

СТ характеристика на изследваните контроли и пациенти с ПБ			
	Контроли (n=35)	Начална, неусложнена ПБ (n=30)	Късна, усложнена ПБ (n=20)
Не е извършван СТ	31 (88%)	17 (57%)	-
Церебеларна и корова атрофия	-	-	-
Корова атрофия	1 (3%)	2 (7%)	11 (55%)
Лакунарен инфаркт	2 (6%)	3 (10%)	1 (5%)
Лакунарен статус		-	-
Мозъчен инфаркт	-	-	1 (5%)
Левкоарайоза	-	-	-
Нормотензивна хидроцефалия	-	1 (3%)	-
Калцификати в баз. ганглии	1 (3%)	-	-

4.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

4.2.1. Резултати от електромиографските изследвания

При всички пациенти с ПБ и 3 лица от контролите (групи 2 и 3) е извършено Електромиографско изследване с повърхностни електроди от m. extensor carpi radialis и m. flexor carpi ulnaris от страна на тремора, когато е едностранен и от страната на клинично по-изявения тремор, когато е двустранен.

Характеристиките на тремора: честота, модел, максимална изява според двигателната активност (при покой, постурален, кинетичен и при интенция) са представени на табл.5.

Табл.5. Електромиографска характеристика на тремора при контроли и пациентите с ПБ.

Електромиографска характеристика			
	Контроли (n=35)	Начална, неусложнена ПБ (n=30)	Късна, усложнена ПБ (n=20)
Тремор при покой	-	25 (83%)	17 (85%)
Постурален тремор	1(3%)	2 (7%)	3 (15%)
Кинетичен и интенционен тремор	2(6%)	2 (7%)	2 (10%)
Честота на тремора			
Липсва тремор	-	4 (13%)	1 (5%)
4 Hz.	-	1 (3%)	4 (20%)
4,5 Hz.	-	-	5 (25%)
5 Hz.	-	5 (17%)	9 (45%)
5,5 Hz.	-	-	2 (10%)
6 Hz.	1(3%)	19 (63%)	1 (5%)
6,5 Hz.	1(3%)	1 (3%)	-
7 Hz.	1(3%)	-	-
Над 8 Hz.	-	-	2 (10%)
Алтерниращ патерн	-	24 (80%)	17 (85%)

При пациентите с ранна (неусложнена ПБ) преобладава тремор с честота 5,5 Hz., а в групата на късната ПБ той е малко „по-бавен” - средна честота 5 Hz, но липсва значима разлика ($p=0,84$). И в двете групи преобладава тремор при покой и с алтерниращ характер.

4.2.2. Резултати от изследвания на CNV

4.2.2.1. Латентни времена и амплитуди на ранните и късни компоненти на CNV при пациенти с ПБ и контролната група.

Изследването на CNV се извърши успешно при всички лица. Получените резултатите са представени в табл.6 и табл.7.

Табл.6. Латентни времена на ранна и късна CNV

Лат. на 1-ви компонент на CNV (early CNV) msec; И.С.И.=1,7 sec;								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр.	Cz Контр.
MEAN	642,9	647	618,5	630,2	655,1	675,6	645,7	631,5
MEDIAN	640,5	654	603	611	650,5	686,5	647	654
SD case	118,2	118,8	129,8	121,7	114	121,3	116,6	113,7
VALID_N case	85	85	20	20	30	30	35	35
MIN case	378	383	378	461	429	429	409	383
MAX case	892	884	840	845	892	884	858	879
_25th% case	554	556	543	547	566	596	568	556
_75th% case	734,5	718	704	688	736	774	740	706
Лат. на 2-ри компонент на CNV (late CNV) msec; И.С.И.=1,7 sec								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр.	Cz Контр.
MEAN case	1616	1613,3	1603,3	1618,2	1631	1626,7	1610	1599,3
MEDIAN case	1593	1585,5	1614	1639	1646,5	1634	1567	1554
SD case	192,4	191,7	260,8	238,5	171,1	185,3	170,5	173
VALID_N case	85	85	20	20	30	30	35	35
MIN case	984	1198	984	1198	1401	1270	1349	1305
MAX case	2033	2070	1980	1985	1975	1975	2033	2070
_25th% case	1485,5	1476	1482	1482	1488	1456	1493	1477
_75th% case	1699	1696	1829	1829	1693	1725	1705	1678
Лат. на 1-ви компонент на CNV (early CNV) msec; И.С.И.= 2 sec;								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр..	Cz Контр.
MEAN case	686,3	686,8	689,3	694,6	686	687,3	683,2	681
MEDIAN case	712	701	686	611	667	650	712	707,5
SD case	138,9	129,9	180,6	169,5	142,4	120	131,5	136,7
VALID_N case	44	44	7	7	21	21	16	16
MIN case	436	422	496	476	471	502	436	422

MAX case	998	945	938	945	998	899	866	866
_25th% case	563,5	588	521	588	566	609	591	564,5
_75th% case	784	793	809	836	778	789	782,5	786
Лат. на 2-ри компонент на CNV (late CNV) msec; И.С.И.= 2 sec;								
	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz
	Всички	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	ПБ 2 гр.	Контр.	Контр.
MEAN case	1735,6	1732,8	1818	1776,1	1713	1726,5	1728,7	1719,3
MEDIAN case	1769	1780	1816	1825	1762	1780	1752	1752
SD case	180,2	187,7	93,8	190,4	215	205,311	154,9	170,2
VALID_N case	44	44	7	7	21	21	16	16
MIN case	1229	1355	1694	1369	1229	1355	1403	1418
MAX case	1970	1983	1930	1963	1970	1983	1948	1948
_25th% case	1659,5	1631	1706	1713	1521	1547	1618,5	1582
_75th% case	1877	1858	1923	1900	1897	1897	1848	1848

Наличието и тежестта на ПБ не променя сигнификантно латентните времена на ранната и късната CNV. Не се установява значима разлика в латентното време на ранната CNV при двата интерстимулус интервала - 1,7 и 2,0 s .

Очаквано по-големият интерстимулус интервал води до значимо удължаване ($p < 0,05$) на латентното време на късната CNV. (фиг.3)

Фиг. 3. Влияние на дължината на интерстимулус интервал върху латентното време на късната CNV.

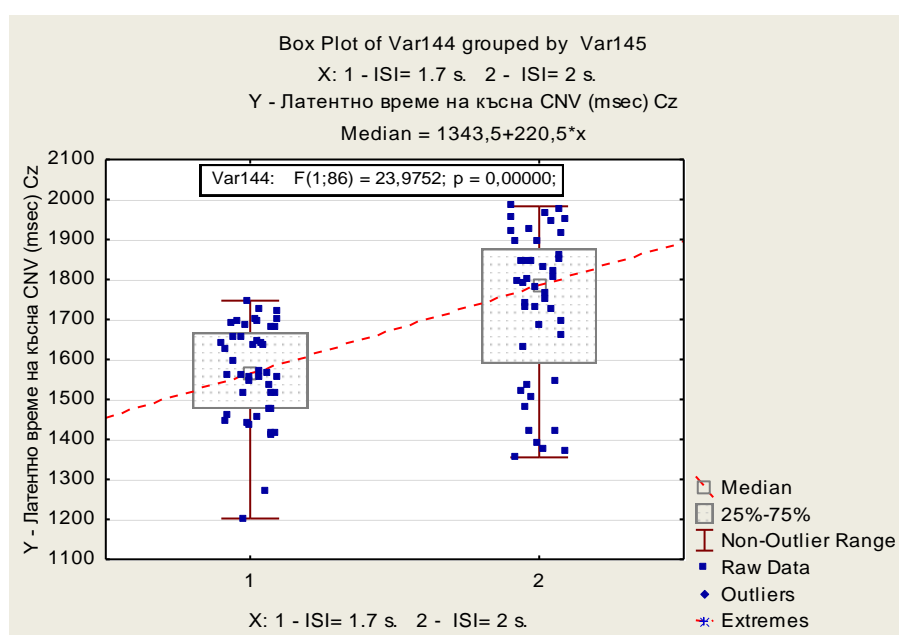


Табл.7. Амплитуди на ранните и късни компоненти на CNV

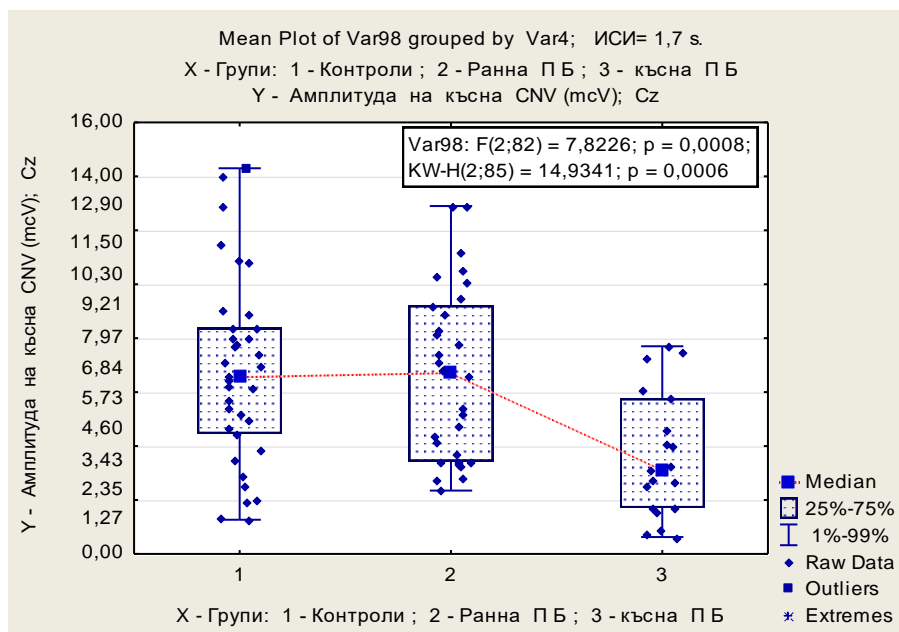
Амплитуда на 1-ви компонент на CNV (early CNV) μV ; И.С.И.=1,7 sec;								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр..	Cz Контр.
MEAN	4,4	4,5	3,5	3,2	4,6	5,1	4,7	4,7
MEDIAN	3,4	4,1	2,9	3	3,6	4,7	3,8	4,1
SD case	3,0	2,9	3,2	1,8	2,9	3	3	3,1
VALID	85	85	20	20	30	30	35	35
MIN case	0,1	0,3	0,1	0,3	1,2	1	1,14	1,1
MAX case	13	16,4	12,9	7,4	11,4	13,1	12,4	16,4
_25th% case	2,4	2,5	1,31	1,9	2,4	2,8	2,7	2,5
_75th% case	5,9	5,8	3,8	4,2	6,8	6,4	5,8	5,9
Амплитуда на 2-ри компонент на CNV (late CNV) μV ; И.С.И.=1,7 sec								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр.	Cz Контр.
MEAN case	5,4	6	3,8	3,6	6	6,8	6	6,8
MEDIAN case	5,0	5,7	3,0	3,2	5,1	6,7	6,4	6,6
SD case	3,4	3,35	2,8	2,3	4,3	3,5	3,3	3,4
VALID_N case	85	85	20	20	30	30	35	35
MIN case	0,1	0,63	0,10	0,6	0,2	2,4	0,3	1,3
MAX case	13,4	14,3	9,4	7,7	17,1	15,5	13,4	14,3
_25th% case	2,7	3,27	1,9	1,7	3	3,4	3,5	4,5
_75th% case	7,7	8,01	5,3	5,2	7,9	9,2	8,3	8,4
Амплитуда на 1-ви компонент на CNV (early CNV) μV ; И.С.И.= 2 sec;								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр.	Cz Контр.
MEAN case	4,6	4,51	3,6	2,4	4,4	5,1	7,6	4,8
MEDIAN case	4,1	4,3	2,4	2,4	4,1	5,03	6,8	4,2
SD case	3	2,3	3,2	1,9	2,2	1,8	4,9	2,4
VALID_N case	44	44	7	7	21	21	16	16
MIN case	0,1	0,3	0,1	0,3	0,9	1,4	1,2	1,4
MAX case	13,4	10,8	8,1	5,8	9,36	8,5	17,3	10,8
_25th% case	2,4	3	0,6	0,5	2,3	3,8	3,7	3,1
_75th% case	6,3	6	7	3,4	5,5	6,1	11,2	6,3
Амплитуда на 2-ри компонент на CNV (late CNV) μV ; И.С.И.= 2 sec;								
	Fz Всички	Cz Всички	Fz ПБ 3 гр.	Cz ПБ 3 гр.	Fz ПБ 2 гр.	Cz ПБ 2 гр.	Fz Контр.	Cz Контр.
MEAN case	5,9	5,9	5,9	3,9	4,6	5,5	7,6	7,3
MEDIAN case	4,7	5,5	7	4,2	4,2	5,5	6,8	6,4
SD case	3,4	3,2	3,1	1,9	2,4	1,8	4,9	4,3
VALID_N case	44	44	7	7	21	21	16	16
MIN case	1,2	0,9	1,4	0,9	1,2	1,1	1,2	2,3
MAX case	17,3	15,8	9,1	6,5	11,3	8,8	17,3	15,8
_25th% case	3,3	3,5	1,7	2,3	3,2	4	3,7	3,4
_75th% case	8,4	7,1	8,6	5,8	5,3	6,5	11,2	11,2

Липсват сигнификантни разлики в амплитудата на ранната CNV между контроли и пациенти. Липсват разлики между двете отвеждания (фронтални и централни) и между двата ИСИ.

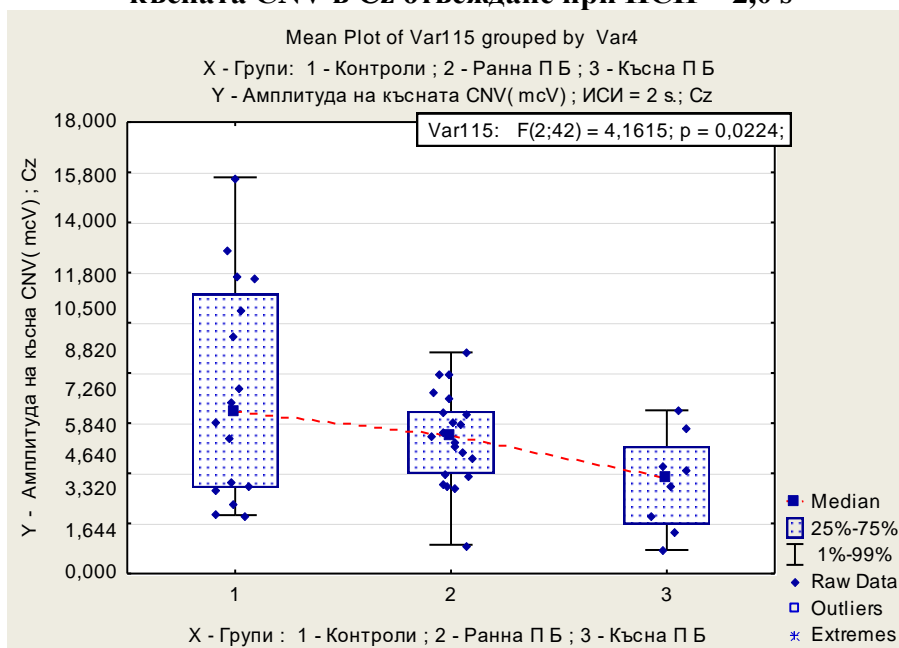
Липсва отчетлива амплитудна разлика в ранната CNV между двете отвеждания Fz и Cz при всички изследвани.

Амплитудата на „късната“ CNV в Cz отвеждания при пациенти с напреднала ПБ е значително редуцирана ($p < 0,005$) при задачи с ИСИ=1,7s. (Фиг.4) и по-слабо намалена ($p < 0,05$) при ISI=2 (Фиг. 5).

Фиг. 4. Прогресията на ПБ води до сигнификантна редукция на амплитудата на късната CNV в Cz отвеждане при ИСИ = 1,7 s .



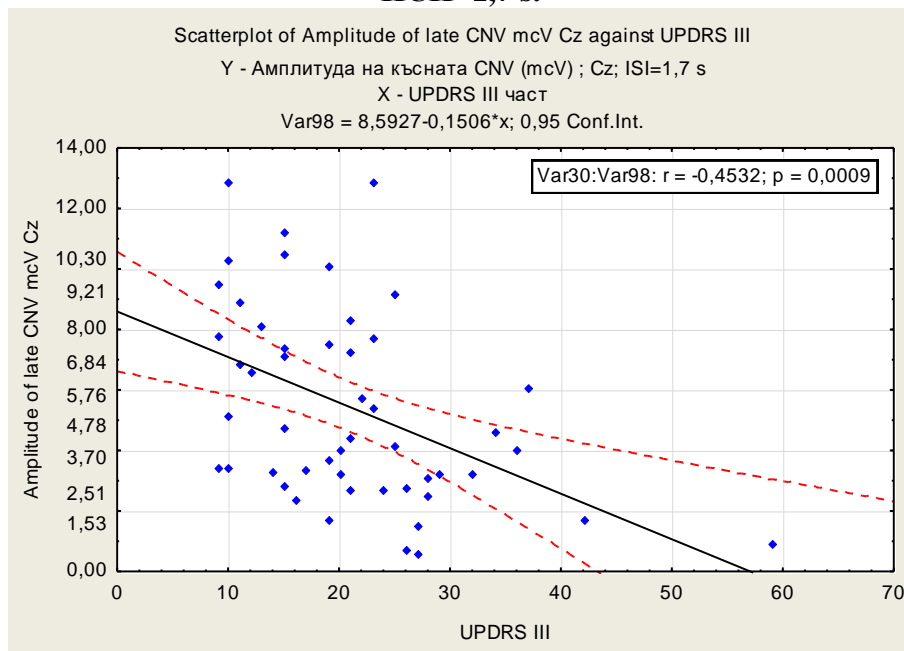
Фиг. 5. Прогресията на ПБ води до сигнификантна редукция на амплитудата на късната CNV в Cz отвеждане при ИСИ = 2,0 s



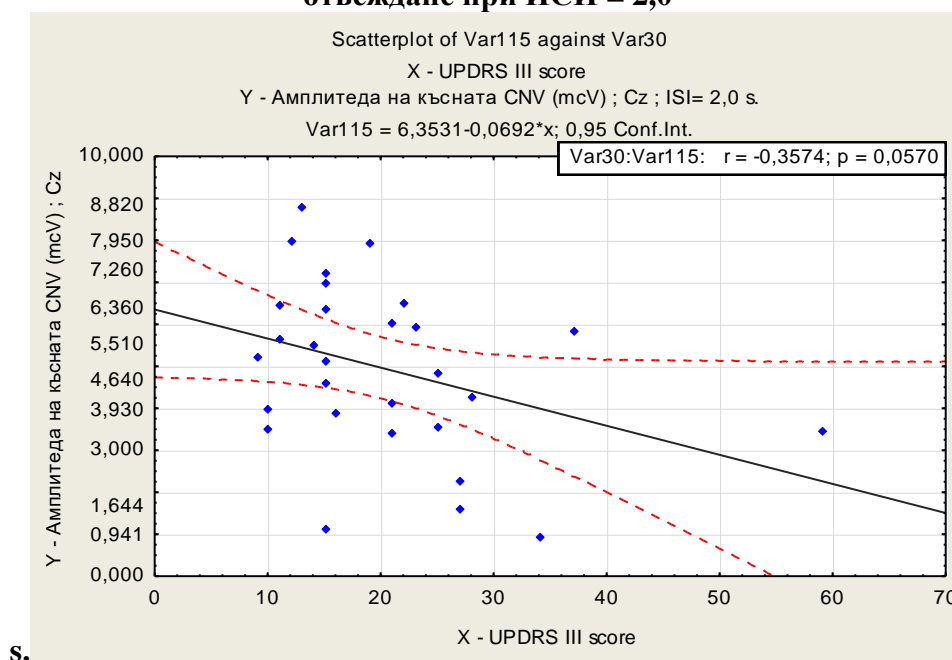
Въпреки че липсват сигнификантни различия между здравите контроли и пациенти с ранна ПБ, при пациентите тези амплитудни промени отчетливо корелират с общия сбор UPDRS ($r = -0,45$; $p < 0,002$) и UPDRS-III-та част ($r = -0,43$; $p < 0,002$) при ИСИ=1,7 s. (Фиг.6 и Фиг.7).

При ИСИ=2 s тази корелация с общия сбор на UPDRS е умерено изразена ($r = -0,35$; $p = 0,058$).

Фиг. 6. Корелация на UPDRS-III част и амплитуда на късна CNV в Cz при ИСИ=1,7 s.



Фиг. 7. Влияние на UPDRS III-та част върху амплитудата на късната CNV в Cz отвеждане при ИСИ = 2,0



4.2.2.2. Резултати от време на реакция [RT], дисперсия на отговорите и процент на грешни отговори

Получените данни са представени на табл.8.

Табл. 8. Време на реакция [RT], дисперсия на отговорите и процент грешки - CNV

CNV – Време на реакция (RT; msec.), дисперсия на отговорите (msec), % на грешни отговори				
	Време на реакция (RT; msec.) ИСИ – 1,7 сек.			
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	240	258,6	239,233	230,2
MEDIAN case	240	269,5	237,5	229
SD case	38,1	45,5	33,810	34,07
VALID_N case	85	20	30	35
MIN case	160	173	173	160
MAX case	359	359	296	308
_25th% case	213	221	218	207
_75th% case	269	281	262	256
Време на реакция (RT; msec.) ИСИ – 2 сек.				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	249,364	268	245,2	246,6
MEDIAN case	254	275	254	242,5
SD case	37,269	70,8520	27,7	27,5
VALID_N case	44	7	21	16
MIN case	171	171	194	193

MAX case	399	399	284	292
_25th% case	224,5	214	224	232
_75th% case	271	285	265	268,5
Дисперсия на отговорите (RT; msec.) ИСИ - 1,7sec.				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	34,8	52,3	29,88	29,03
MEDIAN case	29	36,3	29,55	26,9
SD case	24,3	39,2	16,095	12,1322073
VALID_N case	85	20	30	35
MIN case	0	0	3,6	8,7
MAX case	142	142	82,5	72,7
_25th% case	21,1	21,7	20,8	20,5
_75th% case	37,7	70,8	34,9	34,8
Дисперсия на отговорите (RT; msec.) ИСИ – 2 sec.				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	28,94	36,257	24,75	31,51
MEDIAN case	27,2	39	24,35	26,05
SD case	14,05	10,624	9,339	18,82
VALID_N case	45	7	22	16
MIN case	1302,5	253,8	544,5	504,2
MAX case	1,2	19,7	1,16	13,7
_25th% case	71,2	49,8	41,3	71,2
_75th% case	21,5	28,6	21,9	19,7

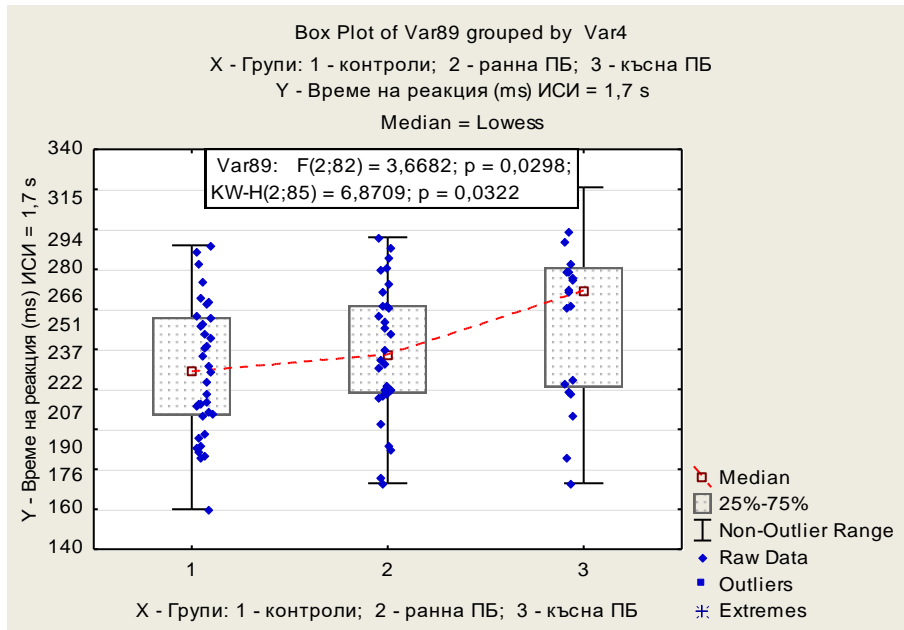
RT е значимо забавена при пациентите при ИСИ=1,7 s и ИСИ= 2 s ($p<0,04$) (фиг.8, фиг. 9). Времето на реакция отчетливо ($p<0,02$) корелира с оценката на UPDRS при пациентите.(фиг.10)

Времевата дисперсия на отговорите (фиг.11) се увеличава ($p<0,05$) с утежняването на ПБ при ИСИ= 1,7s , което се съпровожда със закономерно нарастване ($p<0,05$) на процента на грешните отговори (фиг. 12).

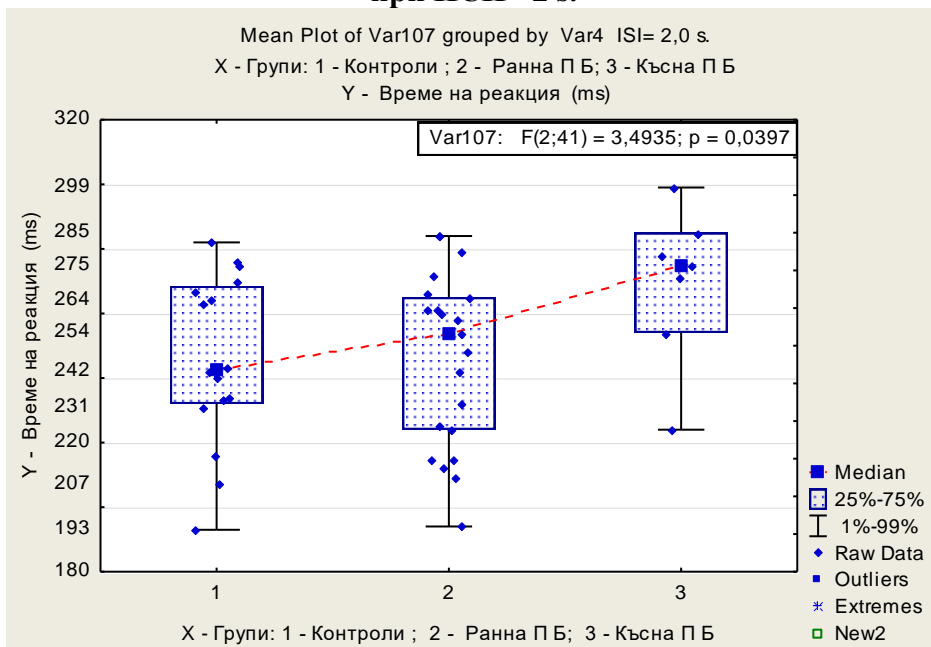
По-високата UPDRS оценка в групите болни води до сигнификантно разширена дисперсия ($p< 0,004$) на отговорите при ИСИ=1,7 s.

Забавянето на времето на реакция в задачи за CNV (ИСИ=1,7s) корелира значимо ($p<0,04$) с редукция на амплитудата на късната CNV.(фиг.13)

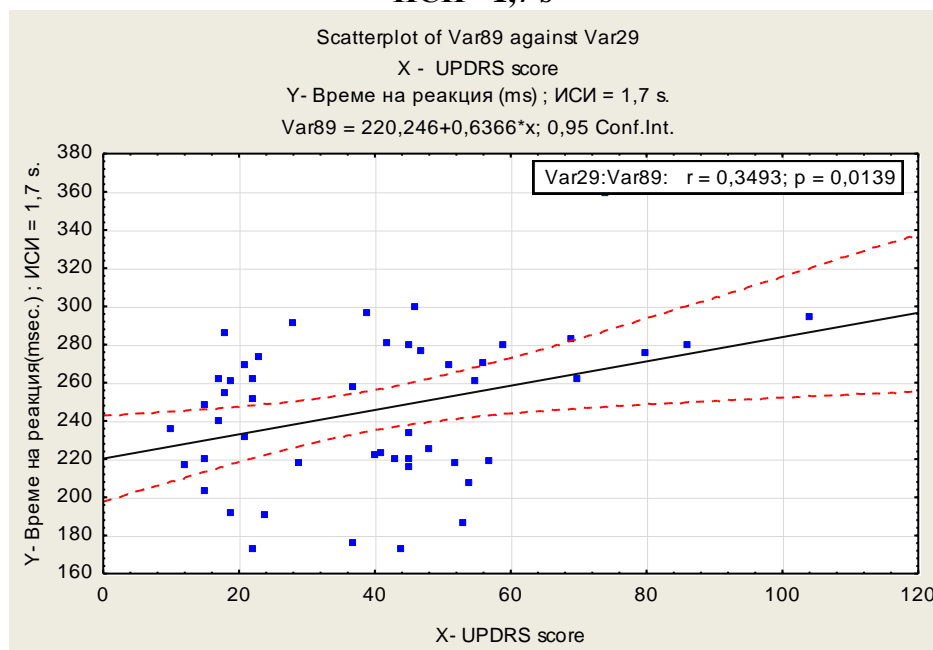
Фиг. 8. Времето на реакция е забавено при пациенти - ИСИ =1,7 s.



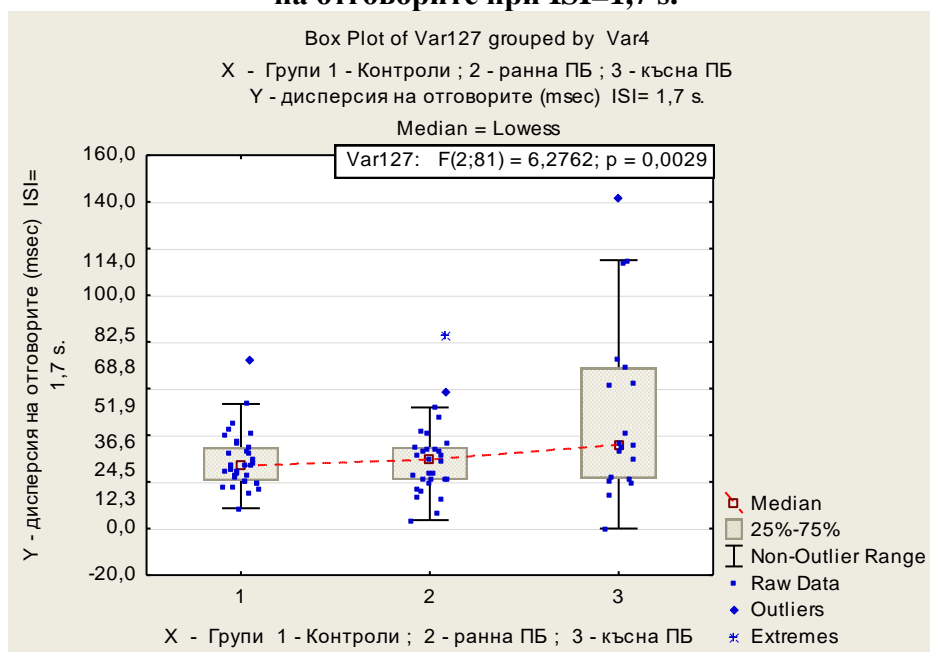
Фиг. 9. При пациенти Времето на реакция (CNV) е значимо удължено при ИСИ =2 s.



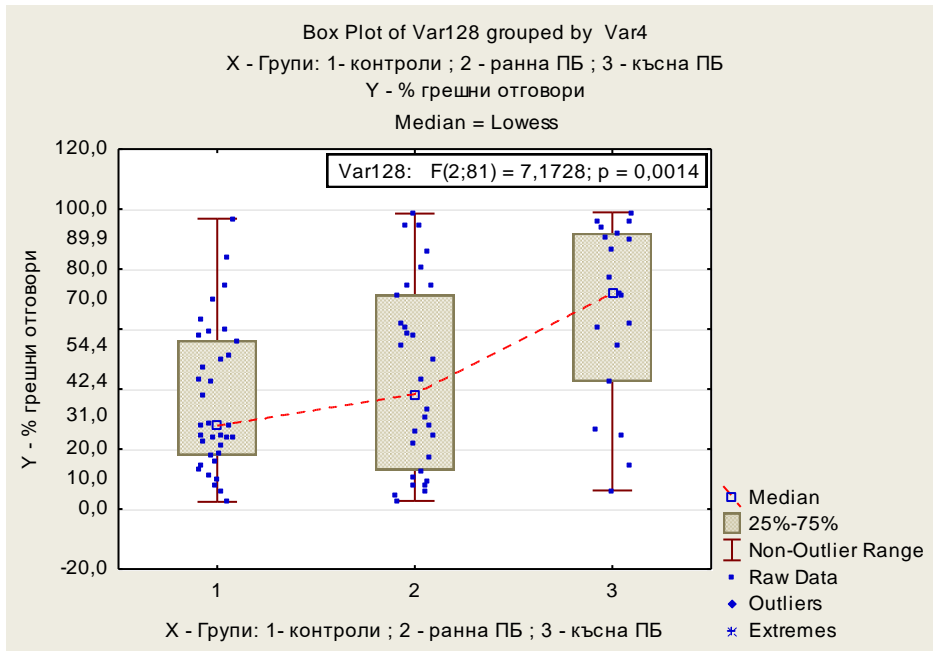
Фиг. 10. Влияние на UPDRS върху време на реакция при пациенти с ПБ при ИСИ =1,7 s



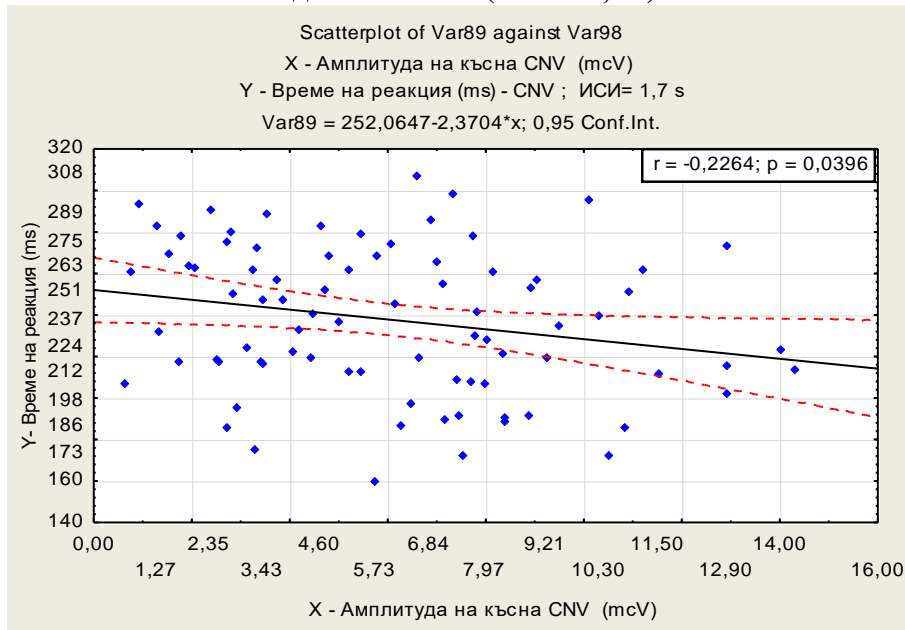
Фиг. 11. Тежестта на ПБ води до отчетливо разширяване на времевата дисперсия на отговорите при ISI=1,7 s.



Фиг. 12. Тежест на ПБ и процент грешни отговори при ISI= 1,7 s.



Фиг. 13. Корелация на Амплитуда на късна CNV (μV) и време на реакция в задачи за CNV (ИСИ=1,7 s)



4.2.3. Резултати от изследване на P300

4.2.3.1. Собствени резултати от изследване на P300

При трима пациенти от групата с късна и един от групата с ранна ПБ не се регистрира P300. Получените данни са представени на табл. 9.

Табл. 9. Параметри на P₃₀₀

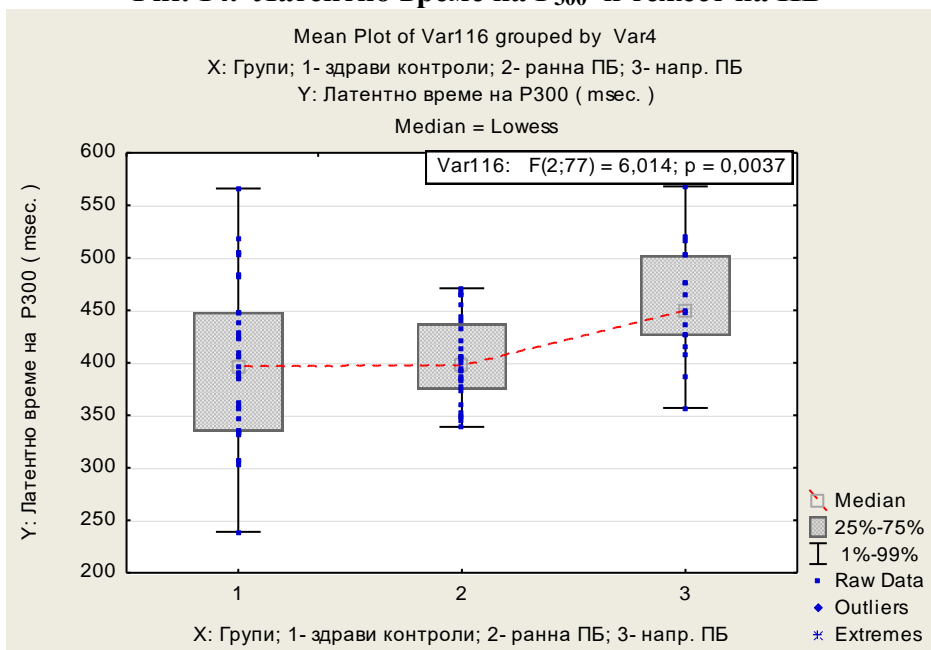
Латентно време на P300 (msec.)				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	412,7	454,4	402,4	399,4
MEDIAN case	406	448,5	397,5	397
SD case	63,2	53,77	40,2	74,1
VALID_N case	81	17	29	35
MIN case	239	357	339	239
MAX case	568	568	471	566
_25th% case	362	415	375	335
_75th% case	450	502	437	448
Амплитуда на P300 (µV)				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	6,0	3,4	5,89	7,4
MEDIAN case	5,5	3,5	5,46	6,8
SD case	3,4	1,6	3,8	3,1
VALID_N case	81	17	29	35
MIN case	1,2	1,2	1,8	2,33
MAX case	20,7	7,4	20,7	13,9
_25th% case	3,6	2,1	3,5	5,0
_75th% case	7,4	3,9	7,4	9,4
Време на реакция [RT] (ms)				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	453,7	502,1	449,2	433,4
MEDIAN case	446	487	448	425
SD case	58,07	45,09	48,9	58,8
VALID_N	81	17	29	35
MIN case	342	437	368	342
MAX case	591	589	591	578
_25th% case	413	474	418,5	390
_75th% case	487	531	460	473

Дисперсия на времето на реакция (msec.)				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	44,1	54,8	38,6	44,5
MEDIAN case	38,8	62,8	36,5	40,0
SD case	29,8	36,5	33,7	20,0
VALID_N case	73	17	29	35
MIN case	0	0	0	9
MAX case	157	127	157	75,9
_25th% case	21	18,9	18,7	28,8
_75th% case	65,6	77,7	59,8	65,6
Дял на грешни отговори (%)				
	Всички	ПБ 3 гр.	ПБ 2 гр.	Контроли
MEAN case	60,2	68	59	57,3
MEDIAN case	64,75	66,7	63,3	65
SD case	30,3	24,8	32,5	31
VALID_N case	81	17	29	35
MIN case	1	12,1	1	5
MAX case	100	100	100	100
_25th% case	35	53,1	35	25
_75th% case	85,7	88,9	85,7	85,7

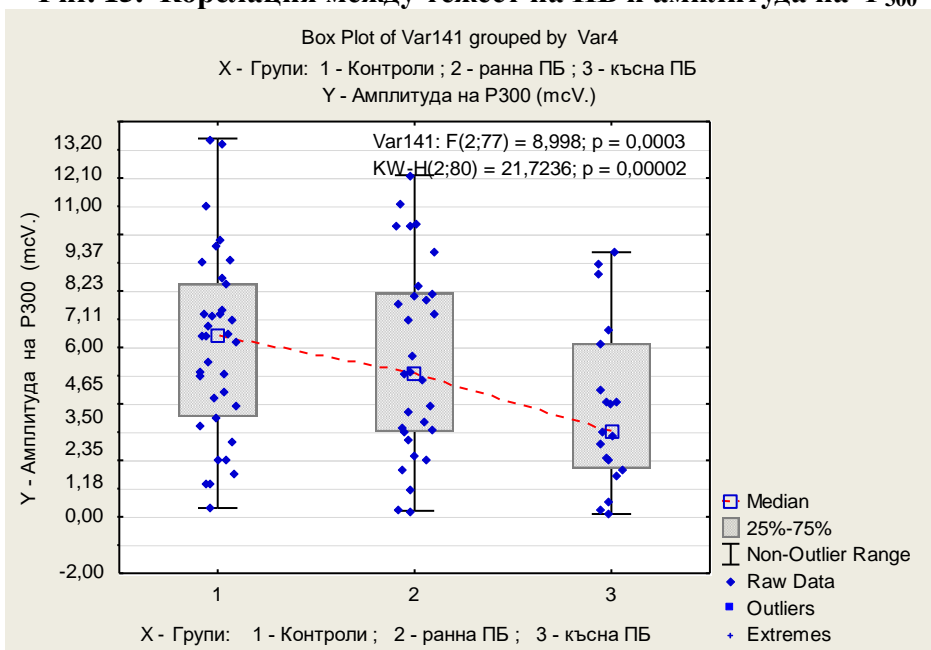
Когнитивни нарушения, оценка MMSE < 25 т., се установява при 5 (25%) от пациентите с напреднала ПБ и 1 (3%) от тези с ранна ПБ.

С прогресията на ПБ латентното време на P_{300} (Фиг.14) се удължава ($p < 0,004$), а амплитудата (Фиг. 15) съществено се редуцира ($p < 0,001$).

Фиг. 14. Латентно време на P₃₀₀ и тежест на ПБ

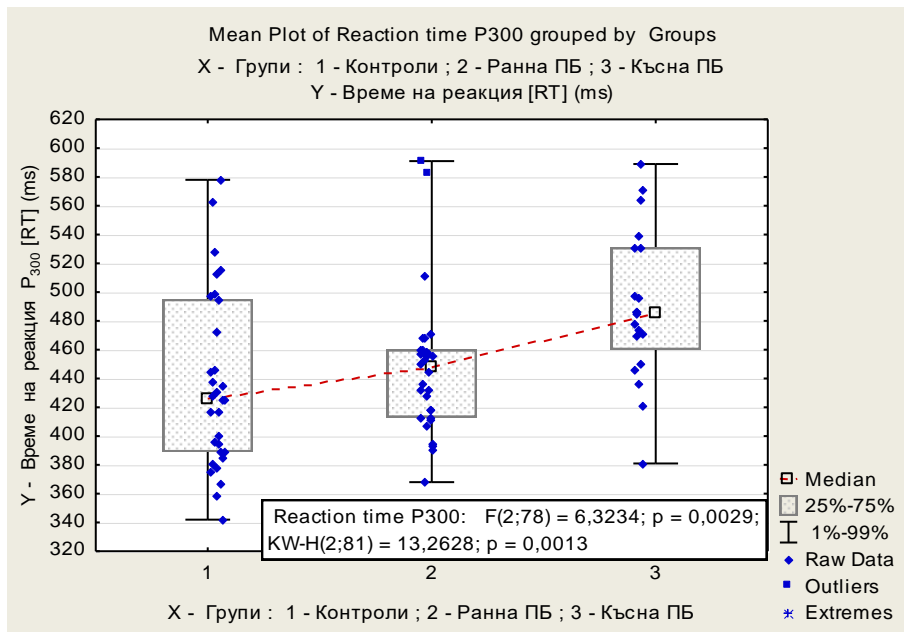


Фиг. 15. Корелация между тежест на ПБ и амплитуда на P₃₀₀

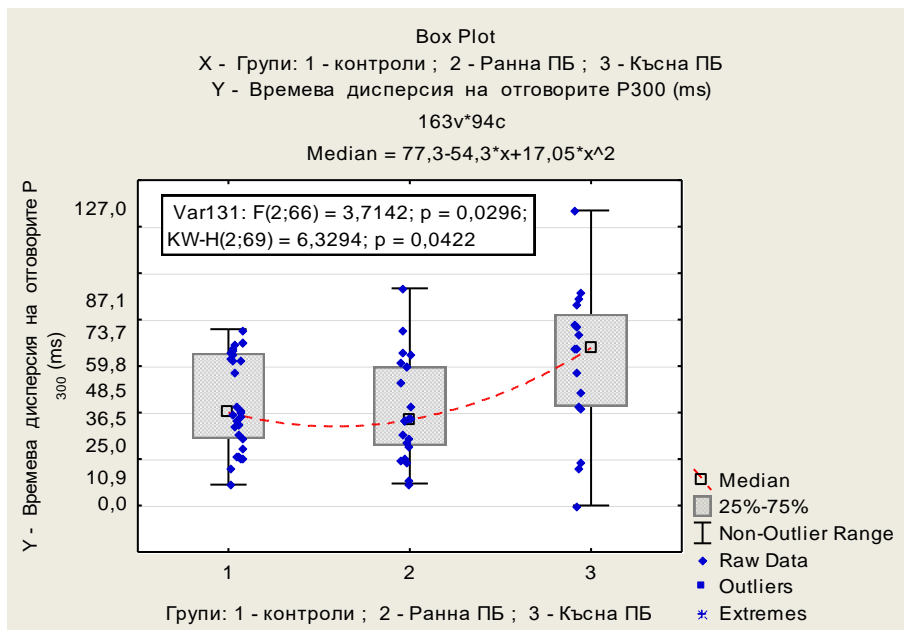


Забавя се ($p < 0,05$) времето на реакция на болните (Фиг. 16) и се разширява дисперсията на отговорите (Фиг. 17) в тясна връзка с утежняване на ПБ (оценка UPDRS) и UPDRS-III част.

Фиг. 16. Корелация на време на реакция [RT] и тежест на ПБ в задачи с P₃₀₀

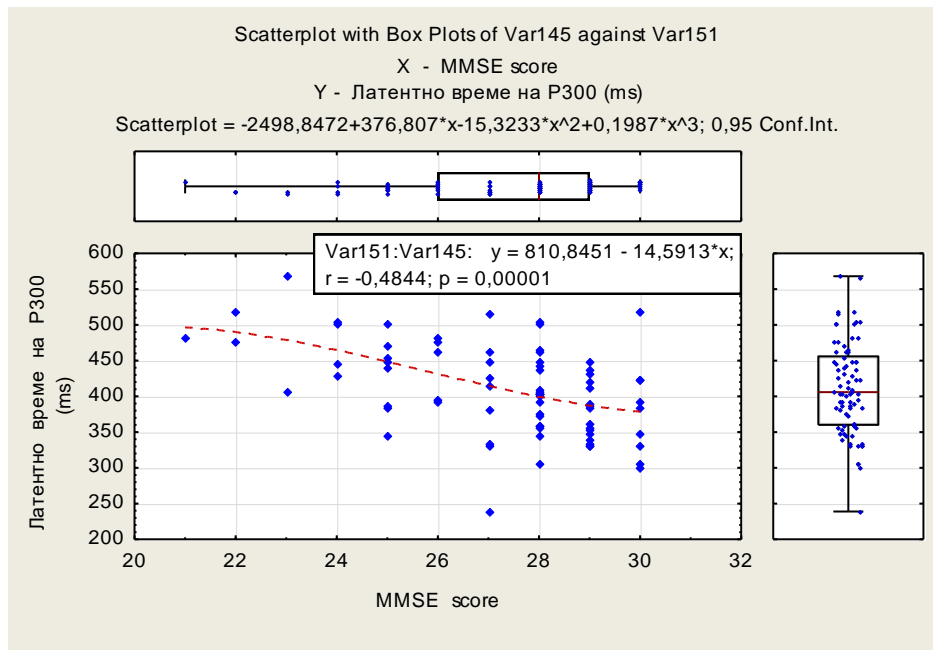


Фиг. 17. Тежест на ПБ и дисперсия на времето на реакция P₃₀₀



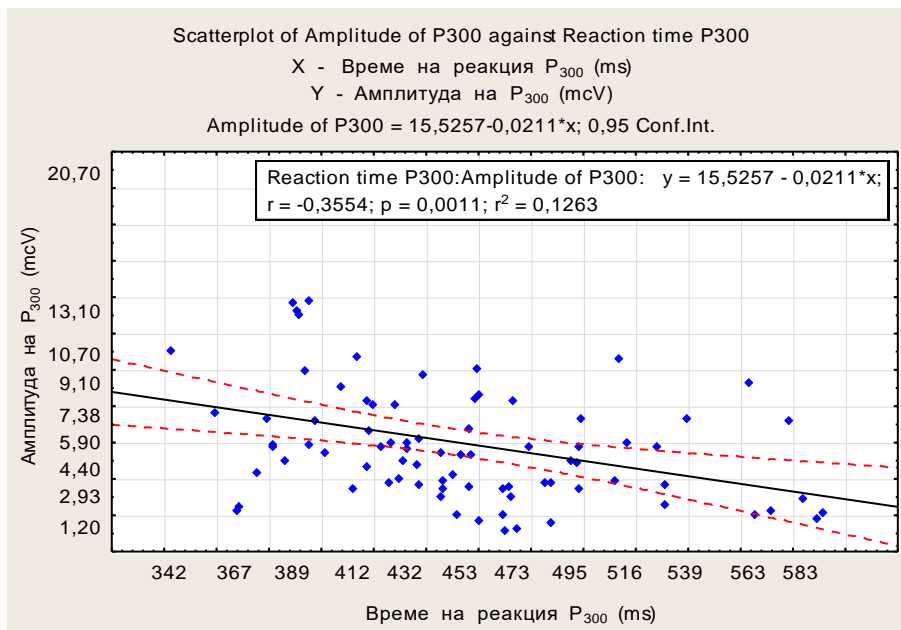
Съществува отчетлива корелация между латентното време на P₃₀₀ и MMSE скор ($p=0,01$)(Фиг. 18), но между амплитудата на P₃₀₀ и MMSE такава липсва ($p>0,05$).

Фиг. 18. Корелация на MMSE и латентно време на P300 при ПБ



Влиянието на UPDRS върху латентното време на P_{300} (Фиг. 19) е слабо ($p=0,05$).

Фиг. 19. Корелация на амплитуда на P300 и време на реакция.



4.2.3.2. Сравняване на собствени резултати от изследване на P₃₀₀ с други автори

В достъпната литература се намират общо взето малко данни от изследвания на P₃₀₀ при пациенти с Паркинсонова болест.

Преобладават проучвания със слухова стимулация - битонална дискриминационна задача. Почти липсват данни, с няколко изключения, за промени във времето на реакция и амплитудата на P₃₀₀.

Само няколко изследвания са провеждани със зрителни стимули с различна сложност на задачите.

Обобщени резултати от метаанализ на проучвания на P₃₀₀ при Паркинсонова болест са представени на табл.10.

Табл. 10. Резултатите от лат. време на P300 (в ms) и амплитудите на P300 (в μV) са за средни стойности. Някои стойности при здрави контроли са представени в скоби. Статистическа значимост (между пациенти и контроли или различни групи пациенти) * $p = s < 0.05$; ** $p = s < 0.01$; * $P = s < 0.001$. (-) – няма данни.**

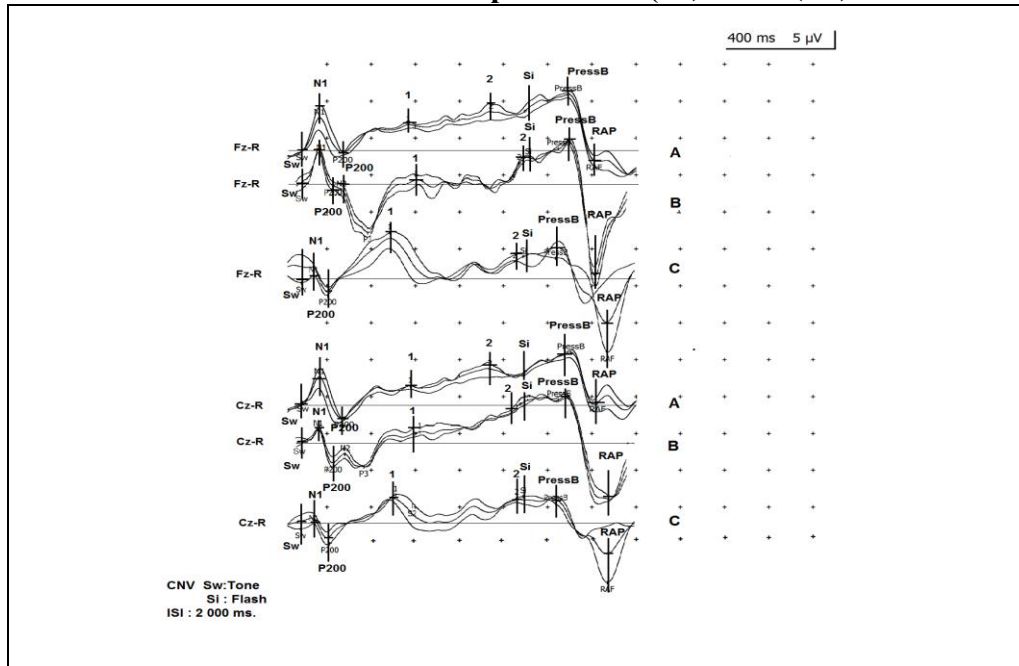
Резултати от изследвания на P300 (битонална слухова парадигма)									
Автор	Брой пациенти (n)	Средна възраст	Средна продължит. на ПБ (мес)	Hoehn-Yahr score	Когнитивен статус	MMSE	ЛВ на P300 (ms)	Амп. на P300 (μV)	Време на реакция (ms)
Hansch et al. (1982)	20	64	120	-	Неселектирани	28,2	387** (359)	11,0 (9,4)	-
Goodin and Aminoff (1986)	13	72	-	-	Дементни	21,9	395** (321)	-	-
Goodin and Aminoff (1987)	14	71	57,6	2,5	Дементни	23,2	399*	-	-
Goodin and Aminoff (1987)	14	67	60	2,7	Недементни	27,9	361 (-)	-	-
O'Donnell et al. (1987)	16	66	75,6	2,6	Неселектирани	23,9	366* (315)	-	-
Gil et al. (1989)	50	64	54	-	Неселектирани	-	370*** (321)	4,2 (6,1)	-
Pang et al. (1990)	43	63	115	2-4	Недементни	-	371 (-)	-	-

Hautecoeur et al. (1991)	28	72	38,4	2,3	С когн. нарушения	-	411***	4,8*	
Hautecoeur et al. (1991)	55	69	37,2	2,0	Без когн. нарушения	-	363 (354)	7,6 (9,0)	
Ebmeier et al. (1992)	16	69	-	2,4	Недементни	25,7	357 (354)		
Starkstein et al. (1989)	7	65	139	-	Недементни	Изключване на L-dopa	336*	6,8	341
						Включване на L-dopa	324	6,4	329
Stanzione 18 et al. (1991)	18	65	36	2,3	Недементни	Изключване на L-dopa	387***	-	-
						Включване на L-dopa			
Prasher 27 and Findley (1991)	27	56	24	2	Недементни				
						Лесна задача	Преди L-dopa	347	
					След L-dopa		373** (339)		379 (367)
					Сложна задача	Преди L-dopa	420		515
След L-dopa	460*** (420)		460*** (453)						
Резултати от изследвания на P300 (визуална дискриминационна парадигма)									
Автор	Брой пациенти (n)	Средна възраст	Средна продължит. на ПБ (мес)	Hoehn-Yahr score	Когнитивен статус	MMSE	ЛВ на P300 (ms)	Амп. на P300 (µV)	Време на реакция (ms)
Wang et al. (1999)	38	65,8	88	2,5	Неселективирани	-	434.5 (424.2)	15.8 (18.7)	515.6 (437.2)
Настоящо изследване	50	70,1	33,1	2,41	Неселективирани	26,6	422,7* (399)	4,9*** (7,1)	459,5** (433,4)

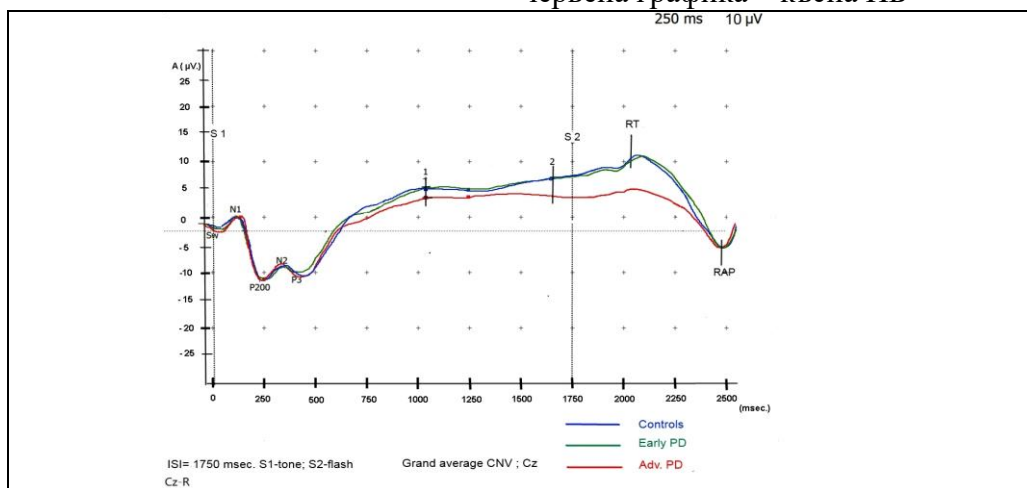
5. ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите на настоящото проучване показват, че параметрите на CNV са сигнификантно променени при ПБ (Фиг. 20 и Фиг. 21).

Фиг. 20. CNV - контрола - трасета 1A (Fz) и 2A(Cz)
 Пациент с ранна ПБ - трасета 1B (Fz) и 2B(Cz)
 Пациент с късна ПБ - трасета 1C (Fz) и 2C (Cz)



Фиг. 21. CNV – „Grand average” - синя графика – здрава контрола
 - зелена графика- ранна ПБ
 - червена графика – късна ПБ



Тези промени достигат достоверни нива на значимост по отношение на амплитудата на „късната” CNV в Cz отвежданията и при двата интерстимулус интервала - 1,7 и 2,0 s. Липсата на сигнификантна

разлика в амплитудата на „късната“ CNV между опитите с „дълъг“ и „къс“ интервал, за която има множество съобщения в научната литература, вероятно се дължи на малката разлика (само 300 ms). За първи път по наши литературни данни се установява корелация на амплитудната редукция на CNV с тежестта на ПБ и двигателните нарушения, оценени с клинични скали.

Настоящото проучване не показва значимо влияние на ПБ върху латентните времена на ранната и късна CNV. По литературни данни, въпреки големите очаквания, че латентните времена на CNV са в състояние да разкрият времевите аспекти (изчислителна дейност) при изпълнение на задачи с реакция за време не се оправдават поради голямата интериндивидуална и междуопитна вариабилност на този параметър.

Идентични електрофизиологични промени, с подобна топографска характеристика, са установени и от други автори, които също докладват за отчетливи промени на амплитудата на „късната“ CNV, с преобладаване в централните и задни отвеждания.

Тази специфична предилекция на промените вероятно се дължи на факта, че при ПБ се нарушава функцията на невронните комплекси на фронталния и пареталния дялове, които отговарят за обработката на неочаквани сензорни и моторни събития и подготовката на моторния отговор. Вероятна причина е намалената активност на улесняващите входове от съответните стриатумно-таламусни кръгове към мозъчната кора.

Това предположение се подкрепя и от документираното увеличение на амплитудата на CNV във фронталните и фронтоцентрални области след двустранна дълбока мозъчна стимулация на субталамичното ядро при пациенти с ПБ.

Установената от нас изразена редукция на амплитудата на „късната” CNV при болни с напреднала форма на ПБ е в унисон с резултатите на повечето изследователи на CNV, които са използвали задачи с дву-стимулусна парадигма.

В този контекст е установеното намаление на ранния ВР при болни с ПБ, а на този етап се счита, че амплитудата на късната CNV представлява сума от рания-ВР и неоторния електро-кортикален принос на престаимулусната негативност, свързана с дейността на автоматичната (преатентивна) вентрална фронто-париетална мозъчна система за обработка на сигнали.

Някои автори докладват за редукция на ранния ВР, респ. късна CNV при отмяна на DOPA медикаментите и възвръщане към нормата при техния повторен прием. Според други изследователи фармакологичните въздействия върху амплитудата на късната CNV са дори дозозависими. Нашите и на повечето автори резултати недвусмислено подкрепят хипотезата, че допаминергичната невротрансмисия доминира в генерирането на „късната” CNV.

За разлика от други автори, не установяваме сигнификантни промени в амплитудата на „ранната” CNV. Това донякъде се дължи на по-голямата хомогенност на клиничната ни група, съставена единствено от пациенти с „дегенеративен паркинсонизъм” и на отсъствието на сигнификантни различия между групите по отношение на когнитивния дефицит. За разлика от нашето, цитираното проучаване е при пациенти с висок относителен дял на „васкуларен Паркинсонизъм”, които са били и с по-тежки когнитивни промени.

Промените на ранната CNV са неспецифични за ПБ, поради установеното фармакологично „повишение” на амплитудата на „ранната” CNV след интравенозно инжектиране на L-DOPA, както при пациенти с

„дегенеративен”, така и при „съдов Паркинсонизъм”, където тези електрофизиологични промени се асоциират с когнитивните нарушения.

Недостатък на настоящото проучване е фактът, че не сме изследвали влиянието върху параметрите на CNV на отмяната и включването отново на L-DOPA терапия. Това се дължи на изрично поставеното изискване за прием на антипаркинсоновите медикаменти преди извършване на изследването. Фармакодинамичните ефекти на допаминергичните медикаменти са общо взето непредсказуеми във времето при всеки отделен пациент и от етична гледна точка е невъзможно да се прекрати лечението за по-дълъг период от време, което би довело до преходна инвалидизация.

Освен това, 20 пациенти от групата на ранна ПБ са новооткрити болни, при които не е назначено специфично лечение. Тяхната диагноза е потвърдена по-късно в университетска клиника или от университетска комисия за диагностика и лечение на ПБ.

Относително неголемият брой болни, включени в настоящото проучване, не ни позволява да направим по-категорични изводи по отношение на диагностичната роля на CNV в ранната фаза на дегенеративните промени при ПБ.

Установените промени при пациентите в начална фаза на ПБ, включени в настоящото проучване са минимални, а амплитудните стойности на CNV са близки до тези на здравите контроли.

Този резултат в известен смисъл се разминава с твърдението на други изследователи, които приемат промените на CNV за ранен неврофизиологичен маркер на допаминов дефицит.

Днес е общоприето, че времето на реакция отразява сложно съчетание, а не просто сумиране на времената, необходими за категоризиране на стимула и за подготовка на моторния отговор. В нашето проучване са прилагани лесно разпознаваеми стимули, които не ангажират

прекомерно голям когнитивен ресурс и в случая, времето на реакция е по-скоро индикатор за моторна подготовка. Профилът на забавянето на времето на реакция, в зависимост от тежестта на ПБ, като цяло е инвариантен на профила на амплитудната редукция на късната CNV.

Наблюдава се статистически достоверна корелация между тези два параметъра. Това имплицира участие в тяхната реализация на идентични неврофизиологични и невротрансмитерни механизми.

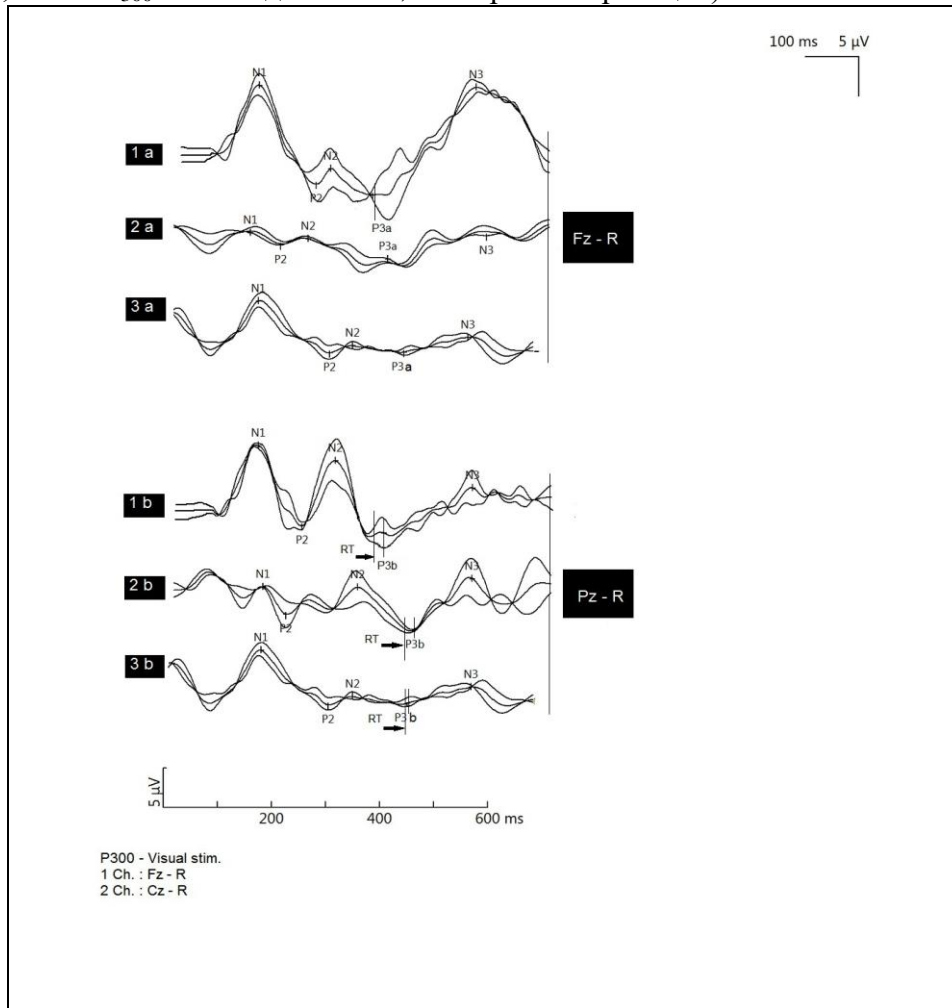
В заключение, при пациенти с ПБ се установяват промени на късната CNV и времето на реакция, които отразяват клиничния прогрес на заболяването.

Най-ранни промени се установяват във времето на реакция и процент грешни отговори. Необходими са бъдещи фармакологични и неврофизиологични проучвания за уточняване на ролята на тези промени за ранното диагностициране на заболяването.

Нашето клинично-неврофизиологично проучване при ПБ открива абнормни параметри на P_{300} в напредналата фаза на заболяването.(Фиг. 22).

Фиг. 22. P₃₀₀ при здрава контрола (1a и 1b) , пациентка с ранна ПБ (2a и 2b) и пациент с късна, усложнена ПБ (3a и 3b)

Горните 3 криви са при отвеждане Fz-R, а долните-Pz-R. (негативитетът е насочен нагоре; P3b - P₃₀₀ в отвеждане Pz-R, RT- време на реакция).



Те засягат основно амплитудата на P₃₀₀, отразяват тежестта на двигателните нарушения и са независими от когнитивния дефицит на болните.

Удължаването на латентното време на P₃₀₀ достоверно отразява когнитивните нарушения, съпътстващи ПБ.

Всички тези промени са болестно зависими, не зависят от пола и възрастта и корелират единствено с когнитивния дефицит и степента на двигателните нарушения на болните.

Нашите данни потвърждават наблюдаваното от няколко автори пролонгиране на латентното време на P₃₀₀ при пациенти с ПБ,

промяна, селективно свързана с когнитивните нарушения и най-чувствителна към дефицити, изискващи полагане на значими когнитивни усилия.

Мотивът ни да използваме в нашето проучване на P_{300} опитни парадигми със зрителни символи са наблюдаваните от няколко автори ранни огнищни когнитивни нарушения във визуално-пространствените способности при Паркинсонови, отразени в абнормен Symbol Digit Modalities test.

Наблюдавана е редукция на амплитудата на P_{300} при пациенти с ПБ в задачи със зрителна стимулация, при нормална амплитуда на P_{300} при слухова стимулация. Установено е също значимо забавяне на латентното време на P_{200} и P_{300} компоненти при пациенти с ПБ в задачи със слухова стимулация и едновременно с това, значима редукция на амплитудата на P_{300} при зрителна стимулация, което се потвърждава от нашите резултати.

Има обаче и проучвания, в които се съобщава за скъсяване на латентното време на P_{300} , успоредно с намаляване на общия сбор на UPDRS- III част при новооткрити пациенти с ПБ, в резултат на няколко месечно лечение с допаминергични препарати. Тези резултати имплицират участие на централни допаминергични механизми в реализацията на тези промени, различни от тези, обуславящи моторните симптоми при болест на Паркинсон.

В друго проучване е установено забавяне на времето на реакция при пациенти с ПБ още в ранните етапи на заболяването, при нормално латентно време на вълната P_{300} , констелация която се потвърждава и от нашите данни. Парадоксално, но след 47 седмично лечение с оптимални дози L-дopa, прилагано при новооткрити нелекувани Паркинсонови, същите автори наблюдават пролонгиране, на иначе нормалното латентно време на P_{300} , в съчетание с подобрени моторни показатели -

нормализиране на времето на реакция. Те дори установяват зависимост между продължителността на L-dopa терапията и пролонгирането на латентното време на R_{300} и обясняват това със свръхстимулация на допаминергичните авторецептори на мезо-кортико-лимбичната система.

В същото време, други автори, изследвайки пациенти с късна ПБ, придружена с тежки двигателни флукуации, установяват значимо забавяне на латентното време на R_{300} в „off” период, индуциран от спиране на лечението, в сравнение с „on” моторната фаза.

Анализът на нашите резултати показва наличие на тенденции, които в известна степен противоречат на заключенията на други проучвания, където се установява, че параметрите на R_{300} не са променени при паркинсоници без дементен синдром. Това донякъде отговаря на установените от нас слаби корелации на латентното време на R_{300} с тежестта на ПБ, но категорично противоречат на съществените промени в амплитудата на R_{300} при пациенти с напреднала ПБ.

Амплитудната редукция, както и сигнификантно удълженото време на реакция не корелират с когнитивния дефицит, каквато връзка е установена от други изследователи. Това ни дава основание да приемем, че тези промени са независими от когнитивните нарушения и са в резултат единствено на нарушения в изпълнение на двигателните програми на болните.

Недостатък на настоящата разработка е хетерогенния състав на клиничните групи по отношение на прилаганата терапия на ПБ. Такова затруднение е наблюдавано и в други проучвания и на практика е невъзможно пациентите да бъдат оставени без лечение, защото са застрашени от влошаване на ежедневното функциониране.

В този смисъл, наблюдаваната от нас значима негативна корелация на UPDRS общ сбор и амплитудата на P_{300} , предполага съучастие на допаминергични механизми в генерирането на този потенциал.

Тази хипотеза се подкрепя и от статистически достоверна корелация между времето на реакция и амплитудата на P_{300} в нашето проучване.

В заключение, прогресията на Паркинсоновата болест се съпровожда от съществена редукция на амплитудата на P_{300} и забавяне на времето на реакция, дължащи се по-скоро на нарушения в подбора и изпълнението на двигателни програми, отколкото на когнитивен дефицит при болните. Тази абнормност може да се окаже полезен неврофизиологичен индикатор за оценка на прогресията на болестния процес при пациентите с ПБ.

6. ИЗВОДИ

1. ПБ променя сигнификантно параметрите на CNV.
2. Амплитудата на късната CNV е значимо редуцирана при напреднала ПБ в Cz отвежданията при задачи с ИСИ - 1,7 и 2,0 s.
 - При ИСИ= 1,7 s измененията засягат по-късни етапи на ПБ
 - При 2,0 s измененията засягат и ранните фази на ПБ
 - Тази редукция напълно съответства на влошаването на резултатите от клиничните тестове в групите пациенти.
3. Времето на реакция при CNV значимо се забавя при пациенти с напреднала ПБ.
4. Увеличава се дисперсията на моторните отговори и процентът на грешни отговори при болни с напреднала ПБ.
5. Наличието на ПБ и нейната тежест не повлияват значимо латентните времена на ранната и късна CNV
6. Параметрите на P300 са сигнификантно променени при ПБ
 - Редуцира се амплитудата на P300
 - степента на тази редукция корелира с тежестта на двигателните нарушения и не зависи от когнитивния дефицит
 - Забавя се латентното време на P₃₀₀
 - корелира с прогресията на когнитивния дефицит и не зависи от двигателните нарушения
 - Още в ранните етапи на ПБ се забавя времето на реакция в прости задачи за дискриминация на зрителни стимули
 - корелира с тежестта на двигателните нарушения и не корелира с когнитивния дефицит

7. ПРИНОСИ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ:

1. За първи път в страната и чужбина се установява корелация на амплитудната редукция на CNV и тежестта на ПБ.
2. За първи път в страната и чужбина се установява корелация на амплитудната редукция на CNV и степента на двигателните нарушения при ПБ.
3. За първи път в страната и чужбина се установява корелация на амплитудната редукция на R_{300} и степента на двигателните нарушения при ПБ, независимо от когнитивния капацитет.
4. За първи път в страната и чужбина се установява забавено време на реакция и разширена дисперсия на отговорите при R_{300} .
5. Потвърждава се установената в чужбина корелация на латентното време на R_{300} и когнитивния дефицит при ПБ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИ ПРИНОСИ:

1. Установените промени в CNV може да се използват като маркер за наличие на ПБ, когато се изследва съвместно с клиничните скали и P_{300} .
2. Забавянето на времето на реакция, увеличаването на дисперсията и нарастването на процента на грешни отговори при задачи за CNV, установени още в ранните фази на болестта, могат да послужат за маркер в диагностиката на ПБ.
3. Редукцията на амплитудата на „късната“ CNV може да послужи за предиктор за настъпващи двигателни усложнения при ПБ.
4. Забавянето на времето на реакция в прости дискриминационни задачи със зрителни стимули при изследване на P_{300} , както и рано настъпващата редукция на амплитудата на P_{300} още в началните етапи на ПБ, преди настъпване на когнитивни нарушения, може да послужат за диагностичен маркер на болестта и инструмент за оценка на двигателните нарушения.
5. Промените в латентното време на P_{300} може да се използват за ранен прогностичен индикатор на настъпване на когнитивни нарушения, съпътстващи ПБ

8. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С

ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА:

ПУБЛИКАЦИИ:

- 1. Лисичков,И.,** Цветанов,П.,Хараланов,Л. Амплитудните промени на R_{300} корелират с двигателните нарушения и не зависят от когнитивния дефицит на пациентите с Паркинсонова болест. Българска Неврология, 2014, 15, 3, 238-242
- 2. Лисичков,И.,** Цветанов,П., Хараланов,Л. Контингент негативната вариация като неврофизиологичен маркер за функционалното състояние и патологичните промени на базалните ганглии при Паркинсонова болест (обзор), Българска Неврология, 2014,15,3, стр. 227-233
- 3. Ivan Lisichkov, MD, Plamen Tzvetanov, MD PhD FRCP (Ed),**Vishwajit, Hegde, MD FRCP(Lond) FRCP (Ed), Lyubomir H Haralanov, MD PhD, Rossen,T Rousseff, MDPH D, Jasem Y Al-Hashel, MD FRCPC, Iveta Marinova, PhD, Abnormality of Contingent Negative,Variation correlates with severity of Parkinson's disease,Acta Neurologica Belgica, 2015 (IF=0,777)

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ:

1. **Лисичков,И.** Електромиографско изследване на “Blink reflex” при пациент със стволон исхемичен инсулт в басейна на предна долна малкомозъчна артерия (клинико-електромиографско-МРТ корелации) P116, Национален конгрес по Неврология 8-10 септември 2005, НДК-София
2. **Лисичков,И.,** Цветанов, П. Пилотно проучване на приложението на Контингент негативната вариация при пациенти с Паркинсонова болест. P78 Национален конгрес по Неврология, х-л „Самоков” К.К. Боровец ,19-21 май,2011
3. **Лисичков,И.,** Цветанов, П., Стаменов, Б., Садързанска, Б., Илиева, Б., Цанева, В. Тежестта на Паркинсоновата болест корелира с латенцията и времето на реакция на R300. P202. Втора постерна сесия Национална конференция по неврология, Златни пясъци, 12-15 юни, 2014
4. Садързанска-Терзиева, Б., Цветанов,П., Стаменов, Б., Атанасова, М.,Байданов,С.,Илиева,Б.,Цанева,В,Костикова,Е.,Петкова,И.,Хасекиев а,И.,Кучева,М,Вучкова,Ст.,Давидова,Т.,**Лисичков,И.**,Йотова,С.,Рангелова,М. Клинични, невроизобразителни и електро-физиологични прогностични маркери за конверсия на CIS в MS. P217, Втора постерна сесия. Национална конференция по неврология, Златни пясъци, 12-15 юни, 2014
5. Садързанска-Терзиева, Б., Цветанов, П.,Стаменов, Б.,Атанасова,М. ,Байданов,С.,Илиева,Б.,Цанева,В,Костикова,Е.,Петкова,И.,Хасекиева, И.,Кучева,М,Вучкова,Ст.,Давидова,Т.,**Лисичков,И.**,Йотова,С.,Рангелова,М.Корелации на неврофизиологични, невроизобразителни и психометрични показатели при пациенти със CIS. P216, Втора

постерна сесия Национална конференция по неврология, Златни
пясъци, 12-15 юни, 2014

SUMMARY

A clinical and electrophysiological study of changes in CNV and P300 diagnostic values in Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, and this very fact determines its social significance and financial burden for society.

With the tremendous growth of neuropharmacology and neuroprotection, in particular, the application of deep brain stimulation (DBS) and stem cells, as well as the new diagnostic methods, early diagnosis of PD becomes increasingly important.

Basal ganglia DBS is a therapeutic approach that has proven to be effective for treatment of patients with advanced PD. Some changes in the components of evoked event-related (EPs) potentials (specifically CNV) found in DBS modality has shown a possibility for them to be used as an early marker indicating the presence of Parkinson's disease.

As a result of decreased brain cortex activation in the strio-palido-thalamocortical descending pathways and abnormal corticostriatal interactions in patients with PD, a sensorimotor integration and response readiness in reaction time tasks is impaired.

Associated cognitive and motor disorders can also cause further in the P₃₀₀.

The aim of our study is to comprehensively investigate contingent negative variation (CNV) and P₃₀₀ potential changes in patients with PD, and to test the scientific hypothesis regarding their value as an early marker of the presence of disease and as a possible predictor of progression of disease manifestations.

Fifty diagnosed patients and 35 control subjects (36 healthy men) are involved in the test. Average age of controls and patients is 69.8±16.5 years old (between 52 and 85 years). Patients are divided into two groups: with early and advanced Parkinson's disease. *UPDRS*, *Hoehn-Yahr scale*, *Schwab-England A.D.L.S.* clinical rating tools to follow the course of Parkinson's disease have been used as a distribution criterion.

Along with CNV separate components and P₃₀₀ latency times and amplitude patterns, reaction time, response time dispersion and incorrect answers rate have been tested.

Results of our study have shown that CNV parameters significantly change in PD. Late CNV amplitude reduction completely correlates with results impairment and clinical tests in patient groups.

Reaction time in CNV is considerably delayed, time dispersion and incorrect answers rate increases already at the early stages of Parkinson's disease. These changes can be used as an early marker indicating the presence of this disease.

P₃₀₀ parameters are significantly changed with PD. P₃₀₀ amplitude is reduced, as the reduction degree correlates with the severity of motor disorders severity, and is not influenced by cognitive deficit.

P₃₀₀ latency is delayed because of cognitive deficit progression and irrespective of motor disturbances.

P₃₀₀ reaction time during visual stimuli discrimination simple tasks is already delayed at the early stages of PD, as this delay is correlated with the severity of motor disorders and does not correlate with the cognitive deficit. Changes in the latent time of P₃₀₀ can be used as a prognostic indicator of an early onset of cognitive impairments, accompanying DB.

In conclusion, in patients with PD we found changes of the late CNV, which reflect the clinical progression of the disease. To the best of our knowledge, this is the first study to establish a correlation between CNV amplitude reduction and the severity of PD. The latencies of the early and late CNV were not affected by the presence and stage of PD. Further pharmacological and neurophysiological studies are needed to define the role of these changes in diagnosis and staging of PD.