

NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH STAGE II PARKINSON'S DISEASE

Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

syegmund94@gmail.com

The aim was to study the features of psycho-emotional and cognitive functions in patients with stage II PD using neuropsychological and neurophysiological examination.

The study included 90 patients with stage II PD, according to Hoehn-Yahr, and 30 people without signs of extrapyramidal pathology. The severity of PD symptoms was assessed using the MDS UPDRS scale, Beck Depression Scale, the Spielberger-Hanin Anxiety Scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale, and MMSE. Instrumental stimulus indicators for the analysis of cognitive evoked potential (CEP) P300 by auditory stimulus were the latency period of peaks N 2 and P300 and the amplitude of the peak N 2 / P300 in leads F3, F4, C 3, C 4, P3, and P4.

The score on the MMSE scale in patients with stage II PD was significantly lower ($p=0.02$) than the score of patients in the control group. The latent period of the N 2 and P300 peaks CEP P300 was significantly ($p<0.001$) longer, and the N 2/P300 peak amplitude was significantly lower ($p<0.001$) in patients with stage II PD compared to the control group in frontal, central and parietal leads bilaterally. There was a negative correlation between the MMSE «Concentration» scale and the latent period of the N 2 peak latency period ($r=-0.398-0.438$, $p<0.05$) and between the «Short-term memory» subscale and the latent period of the P300 peak. $r=-0,269-0,330$, $p<0,05$) in all studied leads.

Patients with stage II PD have a significant increase in the latency of the N 2 and P300 peaks, a decrease in the amplitude of the N 2 / P300 peaks, and MMSE scores compared to healthy subjects. In addition, the «Concentration» and «Short-term memory» subscales score negatively correlate with the latency of the N 2 and P300 peaks in the frontal, central, and parietal leads of the CEP P300.

Key words: Parkinson's disease, psycho-emotional and cognitive symptoms, cognitive evoked potential.

Relationship of the publication with planned research works. The study was performed within the research of Zaporizhzhia State Medical University: «Optimization of diagnosis and treatment tactics in patients with Parkinson's disease», № state registration 0119U 100453.

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease. The problem of the emergence and progression of PD is of enormous medical and social importance because it is due to the impaired quality of life of the patient in the early stages of the disease. It is known that patients with PD have a wide range of non-motor symptoms, including cognitive and psychoemotional, which can be early manifestations of PD and occur before the onset of motor symptoms. According to the National Institute for Health and Clinical Excellence, early detection and timely correction of non-motor symptoms are recognized as an important and unresolved issue [1, 2].

The development of cognitive impairment significantly impacts the maladaptation of patients with PD. According to neurophysiological research, diagnosis of them is possible – cognitive evoked potentials (CEP) [3]. Moreover, the event-related potential is one of the most commonly used tools for assessing the ability to concentrate and the amount of short-term memory [4].

Psycho-emotional disorders in patients with PD also play an essential role. The population's frequency of anxiety and depressive disorders is 3–10 % [5]. At the same time, in the early stages of PD, anxiety and depressive disorders are found in 27.6 % of patients, and in the late stages, it increases to 40–50 % of patients,

which reduces adaptation to motor disorders [1, 2]. An important fact is that depressive disorders exacerbate cognitive impairment associated with frontal cortex dysfunction and are considered a predictor of dementia in these patients [4].

The presence of cognitive and psycho-emotional disorders in patients with PD determines the interest of scientists in assessing the course of cognitive disorders depending on the psycho-emotional state of these patients. Today, the assessment of cognitive functions is carried out using neuropsychological questionnaires and neurophysiological research – cognitive evoked potentials (CEP). However, although the professional literature describes the results of the study of CEP in patients with PD compared with those without extrapyramidal pathology, the question of the peculiarities of changes in CEP remains insufficiently covered. Also, in the literature we analyzed, there are conflicting data on the presence of correlations between cognitive and psychoemotional disorders, especially in patients with stage II PD, as the vast majority of these patients first see a doctor at this stage. Therefore, it is promising to determine the features of psycho-emotional and cognitive functions in patients with stage II PD using neuropsychological testing and neurophysiological research.

The aim of the study. Investigate the features of psycho-emotional and cognitive functions in patients with stage II PD using neuropsychological testing and neurophysiological examination.

Object and methods of research. The study was based on the educational and scientific medical center

«University Clinic» of Zaporizhzhia State Medical University. We examined 90 patients (51 women and 39 men) aged 45 to 75 years (mean age 66.22 ± 8.07 years) with PD II according to Hoehn-Yahr and 30 patients (17 women and 13 men) without signs of extrapyramidal pathology (persons of the control group). The mean age of individuals in the control group was 61.36 ± 7.32 years.

The diagnosis of Parkinson's disease was established according to the criteria of the Parkinson's UK Brain Bank and the clinical protocol (Guideline 00798), recommended by the Ministry of Health of Ukraine on 08.08.2018 and formulated according to class G20 (Extrapyramidal and movement disorders) of the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). The average duration of PD was 3.69 ± 2.19 years. At the onset of the disease, the predominance of motor symptoms was observed in 71 patients on the right and 19 patients on the left. The stage of PD was determined by the classification of Hoehn-Yahr (1967). Exclusion criteria were: patients with stages I, III–V PD, other extrapyramidal disorders, with inflammatory, autoimmune, cancer, and mental illness; with decompensated stage of somatic pathology.

All patients who agreed to participate in the study signed a voluntary informed consent. The study was conducted by the ethical standards of the Commission on Bioethics of Zaporizhzhia State Medical University and the 2008 Declaration of Helsinki.

Psychoemotional status was assessed using the Beck Depression Inventory, the Spielberger-Hanin State-Trait Anxiety Inventory – STAI, and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Cognitive functions were assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the unified Parkinson's disease rating scale – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Cognition – SCOPA COG.

Cognitive evoked potential (CEP) P300 on auditory stimulus was studied on the software and hardware complex «Neuron Spectrum 4/EPM» (RF) in the Odd-ball paradigm event model, which provided the patient with recognition of a significant rare stimulus – tone click (with frequency) filling 2000 Hz among frequent insignificant auditory stimuli (1000 Hz). In addition, all patients were informed about the need to count higher-pitched sounds (2000 Hz). The patient mentally calculates significant incentives, maintaining a high level of attention during the study. The study was recorded on 24 channels according to the international system «10–20 %» monopolar. The patient sat with closed eyes during the study and was at rest. Leads F3, F4, C3, C4, P3, and P4 analyzed the CEP P300 instrumentation. The leading indicators for the analysis of CEP P300 were the latency period of the N 2 peaks, which is associated with the recognition of the stimulus in the temporal area, and P300, which is associated with the stage of stimulus perception, as well as the amplitude of the N 2/P300 peak.

To calculate the normative age values of the latency period of the peaks CEP P300, we used the formula of P. Anderer et al.:

Latent period N 2 = age (in years) $\times 0.37 + 200$ ms;

Latent period P300 = age (in years) $\times 0.93 + 300$ ms.

The study results were processed using the statistical package of the licensed program «STATISTICA® for Windows 13.0» and «Microsoft Excel 2010». The distribution of variables in the variation series was determined using the Shapiro-Wilk test. In the case of normal distribution of the trait, the descriptive statistics are presented in the form of arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$), in case of abnormal distribution – in the form of median and interquartile range Me (Q25–Q75). The probability of discrepancies was assessed by the Mann–Whitney test, Wilcoxon signed-rank test, and Friedman-Kendall test, and differences at $p < 0.05$ were considered probable.

Research results. 64,44 % of patients with PD reported complaints of memory and attention disorders, 73,34 % of patients periodically reported low mood, 61,11 % were indifferent and inactive, and 78,89 % were anxious.

In the screening examination of the psycho-emotional background of patients with PD on the HADS scale, the overall score was 8.00 (5.00; 10.00) and 5.50 (3.00; 9.00) points on the subscale anxiety and depression, respectively. According to the anxiety subscale, 40,00 % of patients did not have anxiety disorders (0–7 points), 35,56 % had subclinical anxiety (8–10 points), and only 24,44 % had anxiety disorders (11 points or more). According to the depression subscale, 60,00 % of patients with stage II PD did not have depressive disorders, 30,00 % had subclinical disorders, and only 10,00 % had depression.

At the expanded neuropsychological examination of the psycho-emotional background, the score on the Beck Depression Inventory in patients with stage II PD was 11.00 (7.00; 14.00) points, while 36,67 % of patients had no depression (0–9 points), 47,78 % had mild depression (10–15 points), 11,12 % – moderate (16–19 points) and 4,45 % – severe (20–29 points), who consulted a psychiatrist. The score on the Spielberger-Hanin anxiety scale on the reactive and personal anxiety subscales was 37.00 (30.00; 42.00) and 37.00 (31.00; 42.00) points, respectively. According to the reactive anxiety subscale, 25,56 % of patients with stage II PD had low anxiety (0–30 points), 58,89 % – had moderate (31–45 points), and 15,56 % – had severe reactive anxiety (45 points or more). According to the subscale of personal anxiety, 21,11 % of patients had low anxiety, 66,67 % – had moderate, and 12,22 % – had severe. Thus, we consider it appropriate to use these scales to assess the psycho-emotional background in patients with stage II PD.

Neuropsychological examination of patients with PD revealed cognitive impairment in 67,78 % of patients. The overall score on the MMSE scale in patients with stage II PD was significantly lower ($p = 0.02$) than the

assessment in the control group patients. Additionally, patients with PD were tested on the SCOPA Cognition scale, the score was 36.00 (31.00; 38.00) points. Cognitive disorders, according to the MMSE scale, were represented by a decrease in the score in the subscales «Visual-constructive/executive skills», «Memory», «Attention», «Abstraction», and «Orientation». At the same time, a decrease in the score on the subscale «Visual-constructive/executive skills» was found in 37,78 % of patients, «Naming of objects» – in 5,57 %, «Memory» – in 88,89 %, «Attention» – in 84,45 %, «Speech» – in 21,11 %, «Abstraction» – in 48,89 % and «Orientation» in 31,11 % of patients.

According to the assessment results on the scales of cognitive functions, impaired ability to concentrate and decrease the amount of working memory, confirmed by neurophysiological examination of patients with stage II PD. The latent period of the N 2 peak of the P300 CEP was significantly ($p < 0,001$) longer in patients with stage II PD compared with the control group in the frontal, central, and parietal leads in the right and left hemispheres of the brain (table 1). It was also found that the latency period of the P300 CVP peak was significantly ($p < 0,001$) more prolonged in the examined patients compared with the control group (table 1). In the analysis of the amplitude of the N 2 / P300 peak of the P300 CVP, it was found that in patients with stage II CP this parameter was significantly lower ($p < 0,001$) compared to the control group in frontal, central, and parietal leads bilaterally (table 1).

The analysis of P300 CEP parameters in patients with stage II PD without cognitive impairment and in the control group was performed, and preclinical changes were revealed during neurophysiological examination in these patients. In patients with PD without clinical symptoms of PD, the latent period of peaks N 2 and P300 CEP P300 was significantly more extended than in the control group, which indicates a significant violation of the ability to recognize and differentiate stimuli and indicates a significant violation of the ability to recognize and differentiate stimuli the presence of preclinical changes in cognitive function namely the reduction of Short-term memory (table 2).

In addition, the N 2/P300 peak amplitude was also significantly lower in patients with PD without clinical signs of PD compared with subjects in the control group, indicating preclinical changes in the ability to concentrate (table 2).

The comparison of the studied indicators depending on the age and duration of PD in the examined patients was performed. There was a moderate negative correlation between the age of patients and the score on the SCOPA Cognition scale ($r = -0,374$, $p < 0,05$), which indicates a decrease in the score on the cognitive scales depending on the increase in the age of patients. The duration of the disease did not affect the prolongation of the neurophysiological parameters of P300. There is a pronounced positive correlation between the overall score on the MMSE scale and SCOPA Cognition ($r = 0,601$, $p < 0,05$), which indicates the possibility of using the SCOPA Cognition scale in assessing cognitive function in patients with PD. According to the Spielberger-Hanin scale, the severity of anxiety disorders was not significantly correlated with the severity of cognitive dysfunction on the MMSE scale. However, the Beck Depression Inventory had a moderate negative association ($r = -0,371$, $p < 0,05$) with cognitive impairment on the MMSE scale, indicating that the severity of cognitive impairment depended on depression.

Given that the N 2 peak reflects the ability to recognize and differentiate the stimulus – the ability to concentrate, and the P300 peak reflects the functioning of short-term memory, we evaluated the subscales «Short-term memory» and «Concentration» MMSE scale with latent periods of peaks N 2 and P300 CEP P300. A negative moderate correlation between the subscale «Concentration of attention» and the latent period of the N 2 peak in all studied leads: in the right and left frontal leads ($r = -0,423$, $p < 0,05$) and ($r = -0,438$, $p < 0,05$), respectively, while in the right and left central leads ($r = -0,413$, $p < 0,05$) and ($r = -0,371$, $p < 0,05$), respectively, and in

Table 1 – Parameters of cognitive evoked potential P300 in patients with stage II Parkinson's disease and individuals in the control group

Leads according to the system 10–20 %	Patients in the main group, n = 90	Patients in the control group, n = 30	p according to the Mann-Whitney test
The latent period of the peak N 2 of cognitive evoked potential P300			
F3-A1	271,00 (231,00; 305,00)	218,00 (170,00; 238,00)	0,001
F4-A2	266,00 (241,00; 299,00)	213,00 (161,00; 232,00)	0,001
C 3-A1	265,00 (234,00; 307,00)	203,00 (158,00; 235,00)	0,001
C 4-A2	267,50 (233,00; 307,00)	209,00 (162,00; 237,00)	0,001
P3-A1	274,50 (227,00; 323,00)	207,00 (171,00; 233,00)	0,001
P4-A2	283,50 (240,00; 313,00)	213,50 (170,00; 235,00)	0,001
The latent period of the peak P300 cognitive evoked potential P300			
F3-A1	367,00 (343,00; 410,00)	313,00 (300,00; 347,00)	0,001
F4-A2	365,00 (336,00; 392,00)	313,50 (292,00; 343,00)	0,001
C 3-A1	366,00 (341,00; 409,00)	316,00 (302,00; 342,00)	0,001
C 4-A2	360,50 (328,00; 394,00)	312,00 (305,00; 347,00)	0,001
P3-A1	371,00 (342,00; 423,00)	312,00 (280,00; 347,00)	0,001
P4-A2	378,00 (344,00; 417,00)	322,50 (300,00; 348,00)	0,001
Peak amplitude of N 2/P300 cognitive evoked potential P300			
F3-A1	4,88 (3,24; 7,93)	12,29 (9,87; 15,50)	0,001
F4-A2	4,77 (2,41; 7,96)	11,74 (9,45; 13,60)	0,001
C 3-A1	4,57 (2,21; 7,73)	12,10 (9,45; 16,25)	0,001
C 4-A2	4,69 (2,47; 8,04)	12,23 (9,82; 15,86)	0,001
P3-A1	4,32 (2,52; 7,20)	11,70 (9,25; 12,92)	0,001
P4-A2	4,35 (2,19; 7,68)	11,42 (9,63; 13,74)	0,001

Table 2 – Parameters of cognitive evoked potential P300 in patients with stage II Parkinson’s disease without cognitive impairment on the MMSE scale and in the control group

Leads according to the system 10–20 %	Patients with PD without cognitive impairment, n = 29 (28–30 points)	Patients in the control group, n = 30	p according to the Mann-Whitney test
The latent period of the peak N 2 of cognitive evoked potential P300			
F3-A1	263,00 (220,00; 300,00)	218,00 (170,00; 238,00)	0,001
F4-A2	262,00 (230,00; 299,00)	213,00 (161,00; 232,00)	0,001
C 3-A1	257,00 (230,00; 296,00)	203,00 (158,00; 235,00)	0,001
C 4-A2	252,00 (213,00; 293,00)	209,00 (162,00; 237,00)	0,001
P3-A1	257,00 (210,00; 299,00)	207,00 (171,00; 233,00)	0,001
P4-A2	276,00 (227,00; 294,00)	213,50 (170,00; 235,00)	0,001
The latent period of the peak P300 cognitive evoked potential P300			
F3-A1	354,00 (345,00; 371,00)	313,00 (300,00; 347,00)	0,01
F4-A2	354,00 (326,00; 380,00)	313,50 (292,00; 343,00)	0,02
C 3-A1	354,00 (330,00; 371,00)	316,00 (302,00; 342,00)	0,03
C 4-A2	354,00 (322,00; 365,00)	312,00 (305,00; 347,00)	0,04
P3-A1	365,00 (342,00; 387,00)	312,00 (280,00; 347,00)	0,01
P4-A2	359,00 (343,00; 393,00)	322,50 (300,00; 348,00)	0,02
Peak amplitude of N 2/P300 cognitive evoked potential P300			
F3-A1	4,13 (2,70; 6,49)	12,29 (9,87; 15,50)	0,001
F4-A2	3,55 (2,80; 5,93)	11,74 (9,45; 13,60)	0,001
C 3-A1	3,63 (1,99; 6,74)	12,10 (9,45; 16,25)	0,001
C 4-A2	3,79 (3,17; 6,10)	12,23 (9,82; 15,86)	0,001
P3-A1	4,50 (3,12; 7,73)	11,70 (9,25; 12,92)	0,001
P4-A2	4,94 (2,95; 7,30)	11,42 (9,63; 13,74)	0,001

the right and left parietal it leads ($r = -0,423$, $p < 0,05$) and ($r = -0,398$, $p < 0,05$), respectively. There was also a negative correlation between the subscale «Short-term memory» and the latent period of the P300 peak in all studied leads: negative moderate strength in the right and left front leads ($r = -0,318$, $p < 0,05$) and ($r = -0,330$, $p < 0,05$) respectively in the left parietal lead ($r = -0,325$, $p < 0,05$) and weak negative in the right and left central leads ($r = -0,293$, $p < 0,05$) and ($r = -0,269$, $p < 0,05$), respectively, and in the right parietal lead ($r = -0,277$, $p < 0,05$).

Discussion of research results. Neuropsychological testing on the MMSE scale allows us to determine the state of different domains of cognitive functions, and the P300 is an objective instrumental assessment of the speed of perception and processing of information needed to diagnose memory and assess the effectiveness of pharmacotherapy. The analysis of literature sources shows a prolongation of CEP P300 in patients with PD. Hünerli D. and co-authors (2019) investigated functional and structural alterations of cognitive impairment in patients with PD and found that even in patients without cognitive disorders the amplitude of the P300 peak is smaller compared to patients without extrapyramidal pathology, which is also confirmed in our study [6]. The amplitude of the P300 peak can be a helpful marker for detecting preclinical changes even before the manifestation of cognitive impairment in patients with PD. Hünerli D. and co-authors (2019), in the study of patients with PD with moderate cognitive disorders, revealed depression in the amplitude of the P300 peak, which was the largest

in the frontal leads and spread to the central parietal areas [6, 7].

Tokic K. and co-authors (2022), in their studies, indicate a significant prolongation of the latent period of P300 compared to the reference value for a healthy population (more than 300 ± 10 ms) [3]. Furthermore, in the study by Yilmaz, F. T. (2017), the latent period of P300 peak in frontal-central parietal areas and latent period of N 2 peak in frontal leads are significantly longer in patients with cognitive disorders compared to patients with PD without cognitive disorders and control group, which is also consistent with our results [7].

According to the literature, some data indicate a relationship between the electrophysiological parameters of the CEP P300 and non-motor symptoms. Silva Lopes M. and co-authors (2014) analyzed the clinical condition of 44 patients with PD and found a correlation between P300 peak latency and non-motor clinical symptoms (cognitive and psycho-emotional disorders) [8]. Chaudhuri K. emphasizes that depression exacerbates cognitive impairment associated with frontal cortex dysfunction and is considered a predictor of dementia; this fact is consistent with our results [2].

Thus, in most examined patients with stage II PD, anxiety and depressive disorders of varying severity were observed, which were combined with cognitive impairment. Detected psycho-emotional and cognitive impairment during neuropsychological testing may complement the assessment of the seriousness of all non-motor symptoms. This justifies the need for early diagnosis of these disorders and their adequate correction in the complex treatment of PD.

Conclusions. 1. Depressive disorders were detected in stage II PD in 63.34 % of patients, anxiety disorders in 74.44 %, and cognitive disorders in 67.78 % of patients. A moderate inverse correlation ($r = -0.371$, $p < 0.05$) was found between the severity of cognitive and depressive disorders.

2. In patients with stage II PD, there is a significant increase in the latency period of peaks N 2 ($p = 0.001$) and P300 ($p = 0.001$), a decrease in the amplitude of the peak N 2/P300 ($p = 0.001$) compared with individuals without signs of extrapyramidal pathology.

3. The inverse of moderate strength relationship between the latent period of peaks in N 2 ($r < -0,371$, $p < 0,05$) and P300 ($r < -0,318$, $p < 0,05$) in the frontal, central and parietal leads of the P300 instrumentation and a score on the «Concentration» and «Short-term memory» subscales of the MMSE scale.

Prospects for further research are to study changes in the parameters of cognitive functions in patients with stage II Parkinson’s disease during treatment with TMS.

References

1. Bonnet A, Jutras M, Czernecki V, Corvol J, Vidailhet M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*. 2012;2012:1–15. DOI: 10.1155/2012/198316.
2. Ray Chaudhuri K, Rojo J, Schapira A, Brooks D, Stocchi F, Odin P, et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLoS One*. 2013;8(2): e57221. DOI: 10.1371/journal.pone.0057221.
3. Tokic K, Titlic M, BeganovicPetrovic A, Suljic E, Romac R, Silic S. P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease. *Med Arch*. 2016 Dec;70(6):453–456. DOI: doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453–456.
4. Helfrich R, Knight R. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;160:543–558. DOI: doi.org/10.1016/B 978-0-444-64032-1.00036-9.
5. Patel J, Oh Y, Rand K, Wu W, Cyders M, Kroenke K, et al. Measurement invariance of the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) depression screener in U.S. adults across sex, race/ethnicity, and education level: NHANES 2005–2016. *Depress Anxiety*. 2019;36(9):813–823. DOI: 10.1002/da.22940.
6. Hünerli D, Emek-Savaş D, Çavuşoğlu B, Dönmez Çolakoğlu B, Ada E, Yener G. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130(8):1208–1217. DOI: doi.org/10.1016/j.clinph. 2019.04.314.
7. Yilmaz F, Özkaynak S, Barçın E. Contribution of auditory P300 test to the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2017;38:2103–2109. DOI: doi.org/10.1007/s10072-017-3106-3.
8. Lopes M, Melo A, Nóbrega A. Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(4):296–300. DOI: doi.org/10. 1590/0004-282x20140005.

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ

Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н.

Резюме. Метою було дослідження особливості психоемоційних та когнітивних функцій у пацієнтів з ХП ІІ стадії з використанням нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження. *Об'єкт і методи дослідження.* У дослідження було включено 90 хворих віком від 49 до 75 років із ХП ІІ стадії за Хен-Яром та 30 осіб без ознак екстрапірамідної патології. Вираженість ХП оцінювали за допомогою шкали MDS UPDRS. Психоемоційний стан оцінювали з використанням шкали депресії Бека, шкали тривоги Спілбергера-Ханіна та госпітальної шкали тривоги та депресії. Когнітивні функції оцінювали за короткою шкалою оцінки психічного стану MMSE. Когнітивний викликаний потенціал (КВП) P300 за слуховим стимулом досліджували у моделі події Odd-ball paradigm із рахуванням пацієнтом значимого стимулу серед незначимих. Для аналізу показників КВП P300 використовували відведення F3, F4, C3, C4, P3 та P4. Основними показниками для аналізу КВП P300 були латентний період піків N 2, що пов'язаний з упізнанням стимулу у скроневій ділянці, та P300, що пов'язаний з етапом сприйняття стимулу, а також амплітуда піка N 2/P300. *Результати.* При нейропсихологічному обстеженні хворих когнітивні порушення були виявлені у 67,78 % хворих, а оцінка за шкалою MMSE у хворих на ХП ІІ стадії є достовірно меншою ($p=0,02$) порівняно з оцінкою пацієнтів групи контролю. Латентний період піків N 2 та P300 КВП P300 були достовірно ($p<0,001$) довшим, а амплітуда піку N 2/P300 достовірно нижчою ($p<0,001$) у пацієнтів із ХП ІІ стадії порівняно із особами групи контролю у лобових, центральних та тім'яних відведеннях білатерально. Виявлено, що у хворих на ХП без клінічних симптомів КВП латентний період піків N 2 та P300 КВП P300 був також достовірно довшим, як і амплітуда піку N 2/P300 нижчою порівняно із аналогічними показниками контрольної групи. Виявлено негативний помірної сили кореляційний зв'язок між субшкалою «Концентрація уваги» шкали MMSE та латентним періодом піку N 2 і між субшкалою «Оперативна пам'ять» та латентним періодом піку P300 в усіх досліджуваних відведеннях. *Висновки.* Оцінка за субшкалами «Концентрація уваги» та «Оперативна пам'ять» шкали MMSE є тим меншою, чим довше латентний період піків в N 2 та P300 відповідно у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях КВП P300. У пацієнтів із ХП ІІ стадії відзначається достовірне збільшення латентного періоду піків N 2 та P300, зменшення амплітуди піку N 2/P300 та оцінки за шкалою MMSE порівняно із здоровими особами, що проявляється погіршенням здатності концентрувати увагу та зменшенням обсягу оперативної пам'яті.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, психоемоційні та когнітивні симптоми, когнітивний викликаний потенціал.

NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH STAGE II PARKINSON'S DISEASE

Demchenko A.V., Aravitskaya Dj. N.

Abstract. The aim was to study the features of psycho-emotional and cognitive functions in patients with PD stage II using neuropsychological and neurophysiological examination. *Materials and methods.* The study included 90 patients aged 49 to 75 years with PD II stage according to Hoehn-Yahr and 30 people without signs of extrapyramidal pathology. The severity of PD was assessed using the MDS UPDRS scale. Psychoemotional status was assessed using the Beck Depression Scale, the Spielberger-Hanin Anxiety Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale. Cognitive function was assessed by the MMSE Scale. Cognitive evoked potential (CEP) of the auditory stimulus P300 was investigated in the Odd-ball paradigm event model with the patient considering a significant stimulus among the insignificant ones. Leads F3, F4, NW, C 4, P3 and P4 were used to analyze the P300 instrumentation. The main indicators for the analysis of P300 were the latency period of the N 2 peaks, which is associated with the recognition of the stimulus in the temporal

zone, and P300, which is associated with the stage of stimulus perception, as well as the amplitude of the N 2 / P300 peak. *Results.* Neuropsychological examination of patients revealed cognitive impairment in 67.78 % of patients, and the MMSE score in patients with PD stage II was significantly lower ($p=0.02$) compared with the assessment of patients in the control group. The latent period of the N 2 and P300 peaks of the P300 CEP was significantly ($p<0.001$) longer, and the N 2/P300 peak amplitude was significantly lower ($p<0.001$) in patients with PD stage II compared to the control group in frontal, central and parietal leads bilaterally. It was found that in patients with PD without clinical symptoms of cognitive impairments latent period of peaks N 2 and P300 CEP P300 was also significantly longer, as well as the amplitude of the peak N 2/P300 lower compared to similar indicators of the control group. A negative moderate correlation was found between the MMSE 'Concentration' Subscale and the latency period of the N 2 peak and between 'Random access memory' Subscale and the latent period of the P300 peak in all study leads. *Conclusions.* The MMSE 'Concentration' and 'Random access memory' Subscale score is the lower, the longer the latency peaks in N 2 and P300, respectively, in the frontal, central, and parietal leads of the P300. In patients with PD stage II, there is a significant increase in the latency period of the N 2 and P300 peaks, decrease in the amplitude of the N 2 / P300 peak and MMSE score compared to healthy individuals, which manifested by impaired ability to concentrate attention and decreased random access memory.

Key words: Parkinson's disease, psycho-emotional and cognitive symptoms, cognitive evoked potential.

ORCID and contributionship:

Demchenko A.V.: 0000-0002-4296-0902 ^{AF}

Aravitskaya Dj. N.: — ^{BCDE}

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest

Corresponding author

Aravitskaya Dzhamilya Nureddinivna

Zaporizhzhia State Medical University

Ukraine, 69000, Zaporizhzhia, 83 Akademik Amosov str.

Tel.: +380677585211

E-mail: syegmund94@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

Received 26.11.2021

Accepted 25.04.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169

УДК 616.858-008.6:612.821.5]-073.97

Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н.

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя, Україна)

syegmund94@gmail.com

Метою нашої роботи було дослідження особливості психоемоційних та когнітивних функцій у пацієнтів з ХП ІІ стадії з використанням нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження.

У дослідження було включено 90 хворих із ХП ІІ стадії за Хен-Яром та 30 осіб без ознак екстрапірамідної патології. Вираженість симптомів ХП оцінювали за допомогою шкал MDS UPDRS, депресії Бека, тривоги Спілбергера-Ханіна, госпітальної шкали тривоги та депресії та MMSE. Показниками для аналізу когнітивного викликаного потенціалу (КВП) P300 за слуховим стимулом були латентний період піків N 2 та P300, а також амплітуда піка N 2/P300 у відведеннях F3, F4, C3, C4, P3 та P4.

Оцінка за шкалою MMSE у хворих на ХП ІІ стадії була достовірно меншою ($p=0,02$) порівняно з оцінкою пацієнтів групи контролю. Латентний період піків N 2 та P300 КВП P300 були достовірно ($p<0,001$) довшими, а амплітуда піку N 2/P300 достовірно нижчою ($p<0,001$) у пацієнтів із ХП ІІ стадії порівняно із особами групи контролю у лобових, центральних та тім'яних відведеннях білатерально. Виявлено негативний помірної сили кореляційний зв'язок між субшкалою «Концентрація уваги» шкали MMSE та латентним періодом піку N 2 ($r = -0,398-0,438$, $p<0,05$) і між субшкалою «Оперативна пам'ять» та латентним періодом піку P300 ($r = -0,269-0,330$, $p<0,05$) в усіх досліджуваних відведеннях.

У пацієнтів із ХП II стадії відзначається достовірно збільшення латентності піків N 2 та P300, зменшення амплітуди піку N 2/P300 та оцінки за шкалою MMSE порівняно із здоровими особами. Оцінка за субшкалами «Концентрація уваги» та «Оперативна пам'ять» шкали MMSE негативно корелює з латентністю піків N 2 та P300 у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях КВП P300.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, психоемоційні та когнітивні симптоми, когнітивний викликаний потенціал.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та лікувальної тактики у пацієнтів з хворобою Паркінсона», № держреєстрації 0119U 100453.

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) є хронічним прогресуючим нейродегенеративним захворюванням. Проблема виникнення та прогресування ХП має важливу медико-соціальну значимість оскільки є зумовленою порушенням якості життя пацієнта вже на ранніх стадіях захворювання. Відомо, що у пацієнтів із ХП реєструється широкий спектр немоторних симптомів, у тому числі когнітивних та психоемоційних, які можуть бути ранніми проявами ХП та виникати ще до початку маніфестації моторних симптомів. Раннє виявлення та своєчасна корекція немоторних симптомів визнано важливою та недостатньо вирішеною проблемою за даними національного інституту охорони здоров'я та клінічної майстерності Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence) [1, 2].

Суттєвий вплив на дезадаптацію пацієнтів з ХП має розвиток когнітивних порушень. Діагностика їх є можливою за даними нейрофізіологічного дослідження – когнітивні викликані потенціали (КВП) [3]. Когнітивні потенціали, що пов'язані з подіями (event-related potential) є одним з найбільш часто використовуваних інструментів для оцінки здатності до концентрації уваги та обсягу оперативної пам'яті [4].

Важливу роль мають і психоемоційні порушення у пацієнтів із ХП. Частота тривожно-депресивних розладів у популяції становить 3–10 % [5]. У той же час, вже на ранніх стадіях ХП тривожно-депресивні розлади виявляються у 27,6 % пацієнтів, а на пізніх збільшується до 40–50 % хворих, що знижує адаптацію до моторних порушень [1, 2]. Важливим фактом є і те, що депресивні розлади погіршують когнітивні порушення, пов'язані із дисфункцією лобової кори та навіть вважаються предиктором розвитку деменції у цих хворих [4].

Наявність когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів із ХП зумовлює інтерес науковців щодо оцінки перебігу когнітивних розладів залежно від психоемоційного стану цих пацієнтів. На сьогодні оцінку когнітивних функцій проводять з використанням нейропсихологічного анкетування та нейрофізіологічного дослідження – когнітивні викликані потенціали (КВП). Незважаючи на те, що у фаховій літературі описані результати дослідження КВП у хворих з ХП порівняно із особами без екстрапі-

рамідної патології, залишається недостатньо освітленим питання особливостей змін КВП. Також, у проаналізованій нами літературі опубліковані суперечливі дані щодо наявності корелятивних зв'язків когнітивних та психоемоційних порушень, особливо у хворих із ХП саме II стадії, оскільки переважна більшість цих пацієнтів вперше звертається до лікаря на цій стадії. Саме тому перспективним є визначення особливостей психоемоційних та когнітивних функцій у пацієнтів з ХП II стадії з використанням нейропсихологічного тестування та нейрофізіологічного дослідження.

Мета дослідження. Дослідити особливості психоемоційних та когнітивних функцій у пацієнтів з ХП II стадії з використанням нейропсихологічного тестування та нейрофізіологічного обстеження.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Обстежено 90 хворих (51 жінка та 39 чоловіків) віком від 45 до 75 років (середній вік 66,22±8,07 років) із ХП II стадії за Хен-Яром та 30 хворих (17 жінка та 13 чоловіків) без ознак екстрапірамідної патології (особи групи контролю). Середній вік осіб у групі контролю склав 61,36±7,32 років.

Діагноз хвороби Паркінсона встановлено згідно критеріїв банку Мозку Британського товариства хвороби Паркінсона і клінічного протоколу (настанови 00798), рекомендованого МОЗ України від 08.08.2018 р. та сформульовано відповідно до класу G20 (Екстрапірамідні та інші рухові порушення) Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду. Середня тривалість захворювання на ХП склала 3,69±2,19 років. У дебюті захворювання переважання рухової симптоматики спостерігалось у 71 пацієнтів праворуч та у 19 хворих ліворуч. Стадійність ХП визначалася за класифікацією Хен-Яра (1967 р.). Критеріями виключення з дослідження були: пацієнти з I, III–V стадіями ХП, іншими екстрапірамідними розладами, із запальними, аутоімунними, онкологічними та психічними захворюваннями; з декомпенсованою стадією соматичної патології.

Усі пацієнти, які погодилися взяти участь у дослідженні, підписали інформовану добровільну згоду. Дослідження проводилося відповідно до етичних стандартів комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, а також Гельсінською декларацією 2008 року.

Вираженість ХП оцінювали за допомогою уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона міжнародної

спільноти розладів рухів (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale – MDS UPDRS). Психоемоційний стан оцінювали з використанням шкали депресії Бека, шкали тривоги Спілбергер-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) та госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). Когнітивні функції оцінювали за короткою шкалою оцінки психічного стану (Mini Mental State Examination – MMSE) та шкалою прогнозування наслідків хвороби Паркінсона – Когнітивні функції (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Cognition – SCOPA COG). Когнітивний викликаний потенціал (КВП) P300 за слуховим стимулом досліджували на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ) у моделі події Odd-ball paradigm, що мала за умову впізнання пацієнтом значущого рідкісного стимулу – тонового клацання (з частотою наповнення 2000 Гц) серед частих незначущих слухових стимулів (1000 Гц). Усіх пацієнтів попередньо проінформували про необхідність рахування звуків вищого тону (2000 Гц). Пацієнт «про себе» рахував значущі стимули, підтримуючи високий рівень уваги під час дослідження. Запис дослідження виконали за 24 каналами за міжнародною системою «10–20» монополярно. Під час дослідження пацієнт сидів із закритими очима та перебував у стані спокійного неспання. Для аналізу показників КВП P300 використовували відведення F3, F4, C3, C4, P3 та P4. Основними показниками для аналізу КВП P300 були латентний період піків N 2, що пов'язаний з упізнанням стимулу у скроневій ділянці, та P300, що пов'язаний з етапом сприйняття стимулу, а також амплітуда піка N 2/P300. Для розрахунку вікових нормативних значень латентного періоду піків КВП P300 використовували формулу P. Anderer et al.:

Латентний період N 2 = вік(у роках)×0,37+200 мс;

Латентний період P300 = вік(у роках)×0,93+300 мс.

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 13.0», а також «Microsoft Excel 2010». Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху Me (Q25–Q75). Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні, Вілкоксона та Фрідмана-Кендала, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Скарги на порушення пам'яті та уваги надали 64,44 % хворих на ХП, періодично відзначали знижений настрій 73,34 % хворих, байдужість і бездіяльність – 61,11 % та тривожність – 78,89 %.

При скринінговому обстеженні психоемоційного фону хворих на ХП за шкалою HADS загальна оцінка склала 8,00 (5,00; 10,00) та 5,50 (3,00; 9,00) балів за субшкалою тривоги та депресії відповідно. За субшкалою тривоги 40,00 % хворих не мали тривожних розладів (0–7 балів), 35,56 % мали субклінічну тривогу (8–10 балів) та лише у 24,44 % було виявлено тривожний розлад (11 балів та більше). За субшкалою депресії 60,00 % хворих на ХП II стадії не мали депресивних розладів, 30,00 % мали субклінічні розлади та лише у 10,00 % хворих виявлялася депресія.

При розширеному нейропсихологічному обстеженні психоемоційного фону, оцінка за шкалою депресії Бека у хворих на ХП II стадії склала 11,00 (7,00; 14,00) балів, при цьому у 36,67 % хворих не було виявлено депресії (0–9 балів), у 47,78 % виявлена легка депресія (10–15 балів), у 11,12 % – помірна (16–19 балів) та у 4,45 % – виражена (20–29 балів), які отримали консультацію психіатра. Оцінка за шкалою тривоги Спілбергер-Ханіна за субшкалами реактивної та особистісної тривоги склала 37,00 (30,00; 42,00) та 37,00 (31,00; 42,00) балів відповідно. За субшкалою реактивної тривоги 25,56 % хворих на ХП II стадії мали низьку тривожність (0–30 балів), 58,89 % – помірну (31–45 балів) та 15,56 % – виражену реактивну тривожність (45 балів і більше). За субшкалою особистісної тривоги 21,11 % хворих мали низьку тривожність, 66,67 % – помірну та 12,22 % – виражену. Таким чином, для оцінки психоемоційного фону у хворих на ХП II стадії, ми вважаємо доцільним використовувати саме ці шкали.

При нейропсихологічному обстеженні хворих на ХП когнітивні порушення були виявлені у 67,78 % пацієнтів. Загальний бал за шкалою MMSE у хворих на ХП II стадії виявилася достовірно меншою ($p=0,02$) порівняно з оцінкою у пацієнтів групи контролю. Додатково хворим на ХП було проведено тестування за шкалою SCOPA Cognition, оцінка склала 36,00 (31,00; 38,00) балів. Когнітивні розлади за даними шкали MMSE були представлені зниженням балу у субшкалах «Зорово-конструктивні/виконавчі навички», «Пам'ять», «Увага», «Абстракція» та «Орієнтація». При цьому зниження балу за субшкалою «Зорово-конструктивні/виконавчі навички» було виявлено у 37,78 % хворих, «Називання предметів» – у 5,57 %, «Пам'ять» – у 88,89 %, «Увага» – у 84,45 %, «Мовлення» – у 21,11 %, «Абстракція» – у 48,89 % та «Орієнтація» у 31,11 % хворих.

Встановлено порушення здатності концентрувати увагу та зниження обсягу оперативної пам'яті за результатами оцінки за шкалами когнітивних функцій, що підтверджується і при нейрофізіологічному обстеженні хворих на ХП II стадії. Латентний період піку N 2 КВП P300 був достовірно ($p < 0,001$) довшим у пацієнтів із ХП II стадії порівняно із особами групи контролю у лобових, центральних та тім'яних відведеннях у правій та лівій гемісферах

головного мозку (табл. 1). Також встановлено, що латентний період піку P300 КВП був достовірно ($p < 0,001$) довшим у обстежених пацієнтів порівняно із особами групи контролю (див. табл.1). При аналізі амплітуди піку N 2/P300 КВП P300 виявлено, що у пацієнтів із ХП II стадії цей параметр був достовірно нижчим ($p < 0,001$) порівняно із аналогічним показником осіб групи контролю у лобових, центральних та тім'яних відведеннях головного мозку білатерально (див. табл.1).

Проведено аналіз параметрів КВП P300 у пацієнтів ХП II стадії без когнітивних порушень і у осіб групи контролю та виявлені доклінічні зміни при нейрофізіологічному обстеженні у цих хворих. Було виявлено, що у хворих на ХП без клінічних симптомів КП латентний період піків N 2 та P300 КВП P300 був достовірно довшим, ніж у контрольної групи, що свідчить про достовірне порушення здатності розпізнавати та диференціювати стимул та свідчить про наявність вже доклінічних змін когнітивних функцій, а саме зменшення обсягу оперативної пам'яті (див. табл. 2). Амплітуда піку N 2/P300 також була достовірно нижчою у хворих на ХП без клінічних ознак КП порівняно із особами групи контролю, що свідчить про доклінічні зміни здатності концентрувати увагу (див. табл. 2).

Проведено зіставлення вивчених показників залежно від віку та тривалості ХП у обстежених хворих. Встановлено наявність помірного негативного кореляційного зв'язку між віком хворих

та оцінкою за шкалою SCOPA Cognition ($r = -0,374$, $p < 0,05$), що свідчить про зменшення оцінки за когнітивними шкалами залежно від збільшення віку хворих. Тривалість захворювання не впливала на подовження нейрофізіологічних показників КВП P300. Виявлено виражений позитивний кореляційний зв'язок між загальним балом за шкалою MMSE та SCOPA Cognition ($r = 0,601$, $p < 0,05$), що свідчить про можливість використання саме шкали SCOPA Cognition при оцінці когнітивних функцій у хворих на ХП. Вираженість тривожних розладів за даними шкали Спілбергера-Ханіна не мала достовірної кореляції із вираженістю когнітивної дисфункції за шкалою MMSE. Однак бальна оцінка за шкалою депресії Бека мала негативний помірний зв'язок ($r = -0,371$, $p < 0,05$) із когнітивними порушеннями за шкалою MMSE, що свідчить про залежність вираженості когнітивних розладів від наявності депресії.

Враховуючи, що пік N 2 відображає здатність розпізнавати та диференціювати стимул, тобто здатність концентрувати увагу, а пік P300 відображає функціонування оперативної пам'яті, було зіставлено оцінку за субшкалами «Оперативна пам'ять» та «Концентрація уваги» шкали MMSE із латентними періодами піків N 2 та P300 КВП P300. Виявлено негативний помірної сили кореляційний зв'язок між субшкалою «Концентрація уваги» та латентним періодом піку N 2 в усіх досліджуваних відведеннях: у правому та лівому фронтальних відведеннях ($r = -0,423$, $p < 0,05$) та ($r = -0,438$, $p < 0,05$) відповідно, в той час у правому та лівому центральних відведеннях ($r = -0,413$, $p < 0,05$) та ($r = -0,371$, $p < 0,05$) відповідно, та у правому та лівому парієтальних відведеннях ($r = -0,423$, $p < 0,05$) та ($r = -0,398$, $p < 0,05$) відповідно. Також встановлено негативний кореляційний зв'язок між субшкалою «Оперативна пам'ять» та латентним періодом піку P300 в усіх досліджуваних відведеннях: негативний помірної сили у правому та лівому фронтальних відведеннях ($r = -0,318$, $p < 0,05$) та ($r = -0,330$, $p < 0,05$) відповідно та у лівому парієтальному відведенні ($r = -0,325$, $p < 0,05$) та слабкий негативний у правому та лівому центральних відведеннях ($r = -0,293$, $p < 0,05$) та ($r = -0,269$, $p < 0,05$) відповідно та у правому парієтальному відведенні ($r = -0,277$, $p < 0,05$).

Обговорення результатів дослідження. Нейропсихологічне тестування за шкалою MMSE дозволяє визначити стан різних доменів когнітивних функцій, а дослідження КВП P300 є об'єктивним

Таблиця 1 – Параметри когнітивного викликаного потенціалу P300 у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії та осіб групи контролю

Відведення за системою 10–20 %	Пацієнти основної групи, n=90	Пацієнти групи контролю, n=30	p за критерієм Манна-Уїтні
Латентний період піку N 2 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	271,00 (231,00; 305,00)	218,00 (170,00; 238,00)	0,001
F4-A2	266,00 (241,00; 299,00)	213,00 (161,00; 232,00)	0,001
C 3-A1	265,00 (234,00; 307,00)	203,00 (158,00; 235,00)	0,001
C 4-A2	267,50 (233,00; 307,00)	209,00 (162,00; 237,00)	0,001
P3-A1	274,50 (227,00; 323,00)	207,00 (171,00; 233,00)	0,001
P4-A2	283,50 (240,00; 313,00)	213,50 (170,00; 235,00)	0,001
Латентний період піку P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	367,00 (343,00; 410,00)	313,00 (300,00; 347,00)	0,001
F4-A2	365,00 (336,00; 392,00)	313,50 (292,00; 343,00)	0,001
C 3-A1	366,00 (341,00; 409,00)	316,00 (302,00; 342,00)	0,001
C 4-A2	360,50 (328,00; 394,00)	312,00 (305,00; 347,00)	0,001
P3-A1	371,00 (342,00; 423,00)	312,00 (280,00; 347,00)	0,001
P4-A2	378,00 (344,00; 417,00)	322,50 (300,00; 348,00)	0,001
Амплітуда піку N 2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	4,88 (3,24; 7,93)	12,29 (9,87; 15,50)	0,001
F4-A2	4,77 (2,41; 7,96)	11,74 (9,45; 13,60)	0,001
C 3-A1	4,57 (2,21; 7,73)	12,10 (9,45; 16,25)	0,001
C 4-A2	4,69 (2,47; 8,04)	12,23 (9,82; 15,86)	0,001
P3-A1	4,32 (2,52; 7,20)	11,70 (9,25; 12,92)	0,001
P4-A2	4,35 (2,19; 7,68)	11,42 (9,63; 13,74)	0,001

Таблиця 2 – Параметри когнітивного викликаного потенціалу P300 у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії без когнітивних порушень за шкалою MMSE та у осіб групи контролю

Відведення за системою 10–20 %	Пацієнти із ХП без когнітивних порушень, n=29 (28–30 балів)	Пацієнти групи контролю, n=30	p по критерію Манна-Уїтні
Латентний період піку N 2 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	263,00 (220,00; 300,00)	218,00 (170,00; 238,00)	0,001
F4-A2	262,00 (230,00; 299,00)	213,00 (161,00; 232,00)	0,001
C 3-A1	257,00 (230,00; 296,00)	203,00 (158,00; 235,00)	0,001
C 4-A2	252,00 (213,00; 293,00)	209,00 (162,00; 237,00)	0,001
P3-A1	257,00 (210,00; 299,00)	207,00 (171,00; 233,00)	0,001
P4-A2	276,00 (227,00; 294,00)	213,50 (170,00; 235,00)	0,001
Латентний період піку P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	354,00 (345,00; 371,00)	313,00 (300,00; 347,00)	0,01
F4-A2	354,00 (326,00; 380,00)	313,50 (292,00; 343,00)	0,02
C 3-A1	354,00 (330,00; 371,00)	316,00 (302,00; 342,00)	0,03
C 4-A2	354,00 (322,00; 365,00)	312,00 (305,00; 347,00)	0,04
P3-A1	365,00 (342,00; 387,00)	312,00 (280,00; 347,00)	0,01
P4-A2	359,00 (343,00; 393,00)	322,50 (300,00; 348,00)	0,02
Амплітуда піку N 2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	4,13 (2,70; 6,49)	12,29 (9,87; 15,50)	0,001
F4-A2	3,55 (2,80; 5,93)	11,74 (9,45; 13,60)	0,001
C 3-A1	3,63 (1,99; 6,74)	12,10 (9,45; 16,25)	0,001
C 4-A2	3,79 (3,17; 6,10)	12,23 (9,82; 15,86)	0,001
P3-A1	4,50 (3,12; 7,73)	11,70 (9,25; 12,92)	0,001
P4-A2	4,94 (2,95; 7,30)	11,42 (9,63; 13,74)	0,001

інструментальним оцінюванням швидкості сприйняття та обробки інформації, що необхідно для діагностики стану оперативної пам'яті та оцінки ефективності проведеної фармакотерапії. Аналіз літературних джерел свідчить про подовження показників КВП P300 у хворих із ХП. Hünerli, D. та співавтори (2019) досліджували функціональні та структурні альтерації когнітивних порушень у хворих на ХП та встановили, що навіть у хворих без КВП амплітуда піку P300 є меншою порівняно із хворими без екстрапірамідної патології, що також підтверджується у нашому дослідженні [6]. Амплітуда піку P300 може бути корисним маркером для виявлення доклінічних змін ще до маніфестації когнітивних порушень у хворих на ХП. Hünerli D. та співавтори (2019) при обстеженні хворих на ХП із помірними КВП виявили депресію амплітуди піку P300, яка була найбільшою у фронтальних відведеннях та розповсюджувалась на центральні-парієтальні ділянки [6, 7].

Токіс К. Та співавтори (2022) у своїх дослідженнях вказують на достовірне подовження латентного періоду P300 порівняно із референтним значенням для здорової популяції (більше 300±10 мс) [3]. У дослідженні Yilmaz, F. T. (2017) латентний період піку P300 у фронтально-центральні-парієтальних ділян-

ках та латентний період піку N 2 у фронтальних відведеннях є достовірно довшим у хворих із КВП порівняно із хворими на ХП без КВП та особами групи контролю, що також узгоджується із отриманими нами результатами [7].

За літературними джерелами є дані, які вказують на наявність взаємозв'язку між електрофізіологічними параметрами КВП P300 та немоторними симптомами. Silva Lopes, M. та співавтори (2014) проаналізували клінічний стан 44 хворих на ХП та встановили кореляцію між латентністю піку P300 та немоторними клінічними симптомами (когнітивними та психоемоційними порушеннями) [8]. Chaudhuri K. підкреслює у своїх роботах, що депресія посилює когнітивні порушення, пов'язані з дисфункцією лобової кори і вважається предиктором розвитку деменції, даний факт узгоджується з отриманими нами результатами [2].

Таким чином, в більшості обстежених пацієнтів із ХП II стадії спостерігали тривожно-депресивні розлади різного ступеня вираженості, що поєднувались із порушенням когнітивних функцій. Виявлені психоемоційні та когнітивні порушення під час нейропсихологічного тестування можуть доповнювати оцінювання вираженості всіх немоторних симптомів. Це обґрунтовує необхідність ранньої діагностики цих розладів та адекватної їхньої корекції в комплексному лікуванні ХП.

Висновки. 1. При ХП II стадії виявлені депресивні розлади у 63,34 % хворих, тривожні розлади у 74,44 % та когнітивні порушення у 67,78 % пацієнтів. Встановлено помірну зворотню кореляцію ($r = -0,371$, $p < 0,05$) між вираженістю когнітивних та депресивних розладів.

2. У пацієнтів із ХП II стадії відзначається достовірне збільшення латентного періоду піків N 2 ($p = 0,001$) та P300 ($p = 0,001$), зменшення амплітуди піку N 2/P300 ($p = 0,001$) порівняно із особами без ознак екстрапірамідної патології.

3. Встановлений зворотній помірної сили зв'язок між латентним періодом піків в N 2 ($r < -0,371$, $p < 0,05$) та P300 ($r < -0,318$, $p < 0,05$) у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях КВП P300 та бальною оцінкою за субшкалами «Концентрація уваги» та «Оперативна пам'ять» шкали MMSE.

Перспективами подальших досліджень є вивчення змін параметрів когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії при лікуванні методом ТМС.

Література

1. Bonnet A, Jutras M, Czernecki V, Corvol J, Vidailhet M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*. 2012;2012:1–15. DOI: 10.1155/2012/198316.
2. Ray Chaudhuri K, Rojo J, Schapira A, Brooks D, Stocchi F, Odin P, et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLoS One*. 2013;8(2): e57221. DOI: 10.1371/journal.pone.0057221.
3. Tokic K, Titlic M, BeganovicPetrovic A, Suljic E, Romac R, Silic S. P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease. *Med Arch*. 2016 Dec;70(6):453–456. DOI: doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453–456.
4. Helfrich R, Knight R. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;160:543–558. DOI: doi.org/10.1016/B 978-0-444-64032-1.00036-9.
5. Patel J, Oh Y, Rand K, Wu W, Cyders M, Kroenke K, et al. Measurement invariance of the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) depression screener in U.S. adults across sex, race/ethnicity, and education level: NHANES 2005–2016. *Depress Anxiety*. 2019;36(9):813–823. DOI: 10.1002/da.22940.
6. Hünerli D, Emek-Savaş D, Çavuşoğlu B, Dönmez Çolakoğlu B, Ada E, Yener G. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130(8):1208–1217. DOI: doi.org/10.1016/j.clinph. 2019.04.314.
7. Yilmaz F, Özkaynak S, Barçın E. Contribution of auditory P300 test to the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2017;38:2103–2109. DOI: doi.org/10.1007/s10072-017-3106-3.
8. Lopes M, Melo A, Nóbrega A. Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(4):296–300. DOI: doi.org/10. 1590/0004-282x20140005.

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ

Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н.

Резюме. Метою було дослідження особливості психоемоційних та когнітивних функцій у пацієнтів з ХП ІІ стадії з використанням нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження. *Об'єкт і методи дослідження.* У дослідження було включено 90 хворих віком від 49 до 75 років із ХП ІІ стадії за Хен-Яром та 30 осіб без ознак екстрапірамідної патології. Вираженість ХП оцінювали за допомогою шкали MDS UPDRS. Психоемоційний стан оцінювали з використанням шкали депресії Бека, шкали тривоги Спілбергера-Ханіна та госпітальної шкали тривоги та депресії. Когнітивні функції оцінювали за короткою шкалою оцінки психічного стану MMSE. Когнітивний викликаний потенціал (КВП) P300 за слуховим стимулом досліджували у моделі події Odd-ball paradigm із рахуванням пацієнтом значимого стимулу серед незначимих. Для аналізу показників КВП P300 використовували відведення F3, F4, C3, C4, P3 та P4. Основними показниками для аналізу КВП P300 були латентний період піків N 2, що пов'язаний з упізнанням стимулу у скроневої ділянці, та P300, що пов'язаний з етапом сприйняття стимулу, а також амплітуда піка N 2/P300. *Результати.* При нейропсихологічному обстеженні хворих когнітивні порушення були виявлені у 67,78 % хворих, а оцінка за шкалою MMSE у хворих на ХП ІІ стадії є достовірно меншою ($p=0,02$) порівняно з оцінкою пацієнтів групи контролю. Латентний період піків N 2 та P300 КВП P300 були достовірно ($p<0,001$) довшим, а амплітуда піку N 2/P300 достовірно нижчою ($p<0,001$) у пацієнтів із ХП ІІ стадії порівняно із особами групи контролю у лобових, центральних та тім'яних відведеннях білатерально. Виявлено, що у хворих на ХП без клінічних симптомів КВП латентний період піків N 2 та P300 КВП P300 був також достовірно довшим, як і амплітуда піку N 2/P300 нижчою порівняно із аналогічними показниками контрольної групи. Виявлено негативний помірної сили кореляційний зв'язок між субшкалою «Концентрація уваги» шкали MMSE та латентним періодом піку N 2 і між субшкалою «Оперативна пам'ять» та латентним періодом піку P300 в усіх досліджуваних відведеннях. *Висновки.* Оцінка за субшкалами «Концентрація уваги» та «Оперативна пам'ять» шкали MMSE є тим меншою, чим довше латентний період піків в N 2 та P300 відповідно у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях КВП P300. У пацієнтів із ХП ІІ стадії відзначається достовірне збільшення латентного періоду піків N 2 та P300, зменшення амплітуди піку N 2/P300 та оцінки за шкалою MMSE порівняно із здоровими особами, що проявляється погіршенням здатності концентрувати увагу та зменшенням обсягу оперативної пам'яті.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, психоемоційні та когнітивні симптоми, когнітивний викликаний потенціал.

NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH STAGE II PARKINSON'S DISEASE

Demchenko A.V., Aravitskaya Dj. N.

Abstract. The aim was to study the features of psycho-emotional and cognitive functions in patients with PD stage II using neuropsychological and neurophysiological examination. *Materials and methods.* The study included 90 patients aged 49 to 75 years with PD II stage according to Hoehn-Yahr and 30 people without signs of extrapyramidal pathology. The severity of PD was assessed using the MDS UPDRS scale. Psychoemotional status was assessed using the Beck Depression Scale, the Spielberger-Hanin Anxiety Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale. Cognitive function was assessed by the MMSE Scale. Cognitive evoked potential (CEP) of the auditory stimulus P300 was investigated in the Odd-ball paradigm event model with the patient considering a significant stimulus among the insignificant ones. Leads F3, F4, NW, C 4, P3 and P4 were used to analyze the P300 instrumentation. The main indicators for the analysis of P300 were the latency period of the N 2 peaks, which is associated with the recognition of the stimulus in the temporal

zone, and P300, which is associated with the stage of stimulus perception, as well as the amplitude of the N 2 / P300 peak. *Results.* Neuropsychological examination of patients revealed cognitive impairment in 67.78 % of patients, and the MMSE score in patients with PD stage II was significantly lower ($p=0.02$) compared with the assessment of patients in the control group. The latent period of the N 2 and P300 peaks of the P300 CEP was significantly ($p<0.001$) longer, and the N 2/P300 peak amplitude was significantly lower ($p<0.001$) in patients with PD stage II compared to the control group in frontal, central and parietal leads bilaterally. It was found that in patients with PD without clinical symptoms of cognitive impairments latent period of peaks N 2 and P300 CEP P300 was also significantly longer, as well as the amplitude of the peak N 2/P300 lower compared to similar indicators of the control group. A negative moderate correlation was found between the MMSE 'Concentration' Subscale and the latency period of the N 2 peak and between 'Random access memory' Subscale and the latent period of the P300 peak in all study leads. *Conclusions.* The MMSE 'Concentration' and 'Random access memory' Subscale score is the lower, the longer the latency peaks in N 2 and P300, respectively, in the frontal, central, and parietal leads of the P300. In patients with PD stage II, there is a significant increase in the latency period of the N 2 and P300 peaks, decrease in the amplitude of the N 2 / P300 peak and MMSE score compared to healthy individuals, which manifested by impaired ability to concentrate attention and decreased random access memory.

Key words: Parkinson's disease, psycho-emotional and cognitive symptoms, cognitive evoked potential.

ORCID авторів та їх внесок до статті:

Demchenko A.V.: 0000–0002–4296–0902 ^{AF}

Aravitskaya Dj. N.: – ^{BCDE}

Конфлікт інтересів.

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Аравіцька Джаміля Нуреддінівна

Запорізький державний медичний університет

Адреса: Україна, 69000, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83

Тел.: +380677585211

E-mail: syegmund94@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 26.11.2021 року
Стаття прийнята до друку 25.04.2022 року