

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

Rezumatul tezei de doctorat

**TULBURĂRI COGNITIVE ÎN BOALA
PARKINSON**

Conducător Științific
Prof. dr. Doina Cozman

Doctorand
Camelia Căpușan

2012

Cuprins

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Boala Parkinson – semne motorii versus semne non-motorii	15
1.1. Simptomatologia motorie	15
1.1.1. Tremorul	15
1.1.2. Rigiditatea	15
1.1.3. Hipokinezia/bradikinezia	16
1.1.4. Tulburările posturale	16
1.2. Simptomatologia non-motorie	16
1.2.1. Simptomatologia senzitivă și durerea	17
1.2.2. Disfuncția olfactivă	18
1.2.3. Disfuncția sistemului autonom	18
1.2.4. Hipersalivația	19
1.2.5. Tulburările de somn	19
1.2.6. Sindromul picioarelor neliniștite	20
1.2.7. Disfuncțiile neuro-psihiatrice	20
1.2.7.1. Depresia	20
1.2.7.2. Simptomatologia psihotică	21
1.2.7.3. Disfuncția cognitivă și demența	21
2. Evaluarea neuropsihologică în boala Parkinson	23
2.1. Specificul tulburărilor cognitive în boala Parkinson	23
2.1.1. Afectarea funcțiilor executive	23
2.1.2. Afectarea funcțiilor mnezice	25
2.1.3. Afectarea atenției	27
2.1.4. Afectarea funcțiilor vizuo-spațiale	29
2.2. Frecvența afectării cognitive în boala Parkinson	29
2.3. Cauzele disfuncției cognitive în boala Parkinson	29
2.4. Instrumente de măsurare a deficitului cognitiv din boala Parkinson	31

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	37
2. Metodă	39
2.1. Criterii de includere și criterii de excludere	39
2.2. Variabile cuantificate	40
3. Studiul 1 – Evaluarea performanțelor cognitive la bateria COGTEST la lotul de pacienți versus lotul de control	45
3.1. Introducere	45
3.2. Metodă și rezultate	45
3.3. Discuții	60
4. Studiul 2 – Analiza performanțelor cognitive ale grupului de pacienți, funcție de tabloul clinic	65
4.1. Introducere	65
4.2. Analiza statistică din punct de vedere clinic	65
4.3. Analiza statistică a relației între tremor și performanțele cognitive	66
4.4. Analiza statistică a relației dintre simptomatologia hipertonic-hipokinetică și performanțele cognitive	71
4.5. Aplicarea testului Continue Performance Test – tipul perechi identice (CPT-IP) lotului de pacienți și compararea rezultatelor cu tabloul clinic	77
4.6. Discuții	83
4.7. Analiza statistică din punct de vedere al terapiei	87
5. Studiul 3 – Relația între modificările neuroimagistice cele neurocognitive ale subiecților cu boala Parkinson	89
5.1. Introducere	89
5.2. Ipoteza de lucru	89
5.3. Material și metodă	89
5.4. Rezultate	90
5.4.1. Analiza prevalenței modificărilor imagistice cerebrale la subiecții cu boală Parkinson	90
5.4.2. Analiza statistică între prezența modificărilor sinusurilor craniene și performanțele cognitive	91
5.4.3. Analiza statistică a relației dintre aspectul imagistic cerebral și performanțele cognitive	93
5.5. Discuții	106
6. Discuții generale	109
CONCLUZII	115
ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII NOUĂ ALE TEZEI	117
REFERINȚE	119

Cuvinte cheie: boala Parkinson, deficit cognitiv, COGTEST

1. Partea generala

Capitolul 1. Primul capitol reprezintă o trecere în revistă a simptomatologiei bolii, în primă parte- simptomele motorii (tremor, hipo/bradikinezie, rigiditate și tulburări posturale), iar în a doua parte este prezentata simptomatologia non-motorie .

1.2. Simptomatologia non-motorie

1.2.1. Simptomatologia senzitivă și durerea

1.2.2. Disfuncția olfactivă

1.2.3. Disfuncția sistemului autonom

1.2.4. Hipersalivația

1.2.5. Tulburările de somn

1.2.6. Sindromul picioarelor neliniștite

1.2.7. Disfuncțiile neuro-psihiatrice

1.2.7.1. Depresia

1.2.7.2. Simptomatologia psihotică

1.2.7.3. Disfuncția cognitivă și demența

Capitolul 2- evaluarea neuropsihologică în BP. Aici s-a prezentat specificul funcțiilor cognitive afectate în BP: funcțiile executive, funcțiile mnezice, atenția și funcțiile vizuo-spațiale, pornind de la câteva aspecte teoretice ale acestor funcții cognitive. Finalul părții generale se referă la frecvența afectării cognitive în BP, la cauzele disfuncției cognitive din această afecțiune și la forma de măsurare a deficitului cognitiv, respectiv descrierea testelor folosite pentru acest scop.

Partea specială cuprinde ipoteza de lucru, metodologia lucrării precum și rezultatele, discuțiile și concluziile legate de cercetare.

Obiective stabilite pentru cercetare sunt :

- Identificarea prevalenței deficitelor cognitive la pacientul cu boală Parkinson și identificarea funcțiilor intelectuale afectate in lotul de subiecti aflati in studiu;
- Identificarea existenței unor relații între prezența acestor tulburări și alți factori;

- Măsura predictibilității deficitului cognitiv pentru evoluția spre degradare cognitivă severă.

Studiul a pornit de la examinarea a 102 subiecși cu BP, în diferite stadii Hoehn și Yahr. Apoi s-au stabilit **criteriile de includere și excludere** care s-au referit la stadiul de boală: I și II după Hoehn și Yahr și integritatea cognitivă (MMSE>27). Ulterior au rămas în studiu 30 de pacienți cu BP, care au satisfăcut criteriile de includere și excludere și alți 30 subiecși fără BP, care au constituit lotul martor.

Studiul 1: Evaluarea performanțelor cognitive la bateria COGTEST la lotul de pacienți versus lotul de control

Toate informațiile obținute au fost prelucrate folosind Statistical Pack for Social Sciences – SPSS v. 15.0. Compararea între cele două loturi a fost făcută folosind t-Test sau Mann-Whitney U Test. Testul Kolmogorov-Smirnov a fost folosit pentru a verifica normalitatea distribuției în cele două loturi și testul Levene a fost folosit pentru verificarea egalității varianțelor. Apoi s-a aplicat funcția statistică numită corelație Spearman.

Evaluarea neurocognitivă la subiecții cu boală Parkinson în stadiile de început ale bolii, după clasificarea lui Hoehn și Yahr, arată modificări semnificative ale funcțiilor cognitive evaluate, comparativ cu lotul de control.

Evaluarea memoriei de lucru prin testele Word List Memory Test și Spatial Working Memory arată diferențe semnificative între cele două loturi: cel al pacienților și lotul de control. La primul test – WLM – pacienții cu boală Parkinson prezintă o rată semnificativ mai mare pentru redarea de cuvinte care nu sunt în listă, respectiv „cuvinte inventate“, comparativ cu lotul martor. Acest lucru poate constitui un mecanism patologic de compensare a deficitului memoriei de lucru, care maschează pentru o perioadă deficitul cognitiv la acest nivel. Capacitatea totală de învățare este și aceasta mai redusă la grupul de pacienți, față de lotul de control. Însă cele mai semnificative diferențe apar la evaluarea capacității de acumulare de informație de la un trial la altul. Capacitatea redusă de acumulare de informații noi este un indicator al deficitului memoriei de lucru în

lotul pacienților cu boala Parkinson. Abilitățile achiziționate timpuriu rămân intacte, în timp ce cele mai recent învățate, sunt sever afectate.

Cel de-al doilea test – SWM – Spatial Working Memory – implică atât menținerea, cât și manipularea informației și poate fi considerat un instrument de evaluare atât pentru funcțiile executive, cât și pentru memoria de lucru. La toate variabilele testului au fost găsite diferențe semnificative între cele două loturi ($p < 0.05$), indicând deficite ale memoriei de lucru în lotul pacienților cu boală Parkinson. Informațiile obținute sunt în concordanță cu informațiile existente la acest moment la nivel mondial în acest domeniu.

Măsura eficienței strategice este dependentă de integritatea funcțiilor executive. La evaluarea eficienței strategice, la STDT (Strategic Target Detection Test) o observație interesantă este că nu au fost identificate diferențe semnificative între cele două loturi, deși timpul de reacție e mai lung la lotul de pacienți decât la lotul de control. Explicația acestui lucru poate veni din faptul că eficiența strategică este o capacitate complexă, o rezultată a interfuncționalității mai multor parametri cognitivi. Putem presupune că această variabilă ar fi apărut mult mai alterată dacă studiul ar fi inclus persoane cu un grad mult mai sever de deteriorare cognitivă.

Pentru evaluarea funcțiilor executive am folosit testele GoNoGo și Strategic Target Detective Test (STDT). La testul GoNoGo se identifică diferențe semnificative între lotul de pacienți și cel martor la variabila “Correct Go” Timpul mediu de reacție la acest test este semnificativ mai lung la lotul de pacienți cu boală Parkinson. Întrucât aceste teste evaluează funcțiile executive, respectiv capacitatea de organizare, de planificare și de schimbare a planului dacă este necesar, rezultatele mai slabe la acest test ca și timpul de reacție mai lung la lotul de pacienți versus lotul de control confirmă deficitul funcțiilor executive.

La Strategic Target Detective Test am urmărit trei parametri comparativ la cele două loturi: erorile prezente în rezolvarea de probleme, timpul de reacție în rezolvarea de probleme și eficiența strategică la lotul de pacienți, versus lotul martor. Rezultatele au arătat o proporție mai mare a erorilor și o rată semnificativ mai mare de lipsă a răspunsurilor la solicitările testului, la lotul de pacienți, față de lotul martor. Timpul mediu de reacție a fost semnificativ mai lung la majoritatea variabilelor în cadrul lotului de pacienți. Rezultatele inferioare indică faptul că subiecții cu boală Parkinson au o mai

redușă capacitate de a face alegerea corectă, ceea ce – în contextul testului – presupune o schimbare rapidă de plan de acțiune, lucru care este de resortul funcțiilor executive, afectate la această categorie de subiecți. Aceste rezultate indică o afectare a funcțiilor executive la pacienții cu boală Parkinson, date care sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate internațională. (Javier Pagonabarraga, et al-2006)

La testul de discriminare a emoțiilor – PEAT – nu au fost găsite diferențe semnificative la abilitatea de a diferenția emoțiile la cele două loturi. Însă timpul necesar pentru rezolvarea testului, respectiv timpul de reacție a fost semnificativ mai lung în grupul pacienților. Aceste date corespund cu cele din studiile făcute pe această temă în lume. Si alți autori (M. Kawamura, S. Koyama, 2006) au identificat afectarea „cogniției sociale”, care consta în abilitatea de a citi printre cuvintele cuiva, a recunoaște expresia facială și de a lua decizii, toate acestea contribuind la o relaționare corectă a individului cu alți indivizi. Mai mult, această simptomatologie poate apărea înainte de simptomatologia motorie. Aceste modificări pot fi cauzate de disfuncția sistemului dopaminergic mezolimbic.

Având în vedere profilul motor al bolii Parkinson, care include bradikinezia, literatura de specialitate și, deopotrivă practica medicală, lasă loc întrebării dacă acest lucru se datorează exclusiv deficitului funcțiilor executive sau ar putea fi determinat și de aceste tulburări motorii caracteristice bolii.

În cursul discuțiilor, legat de rezultatele cercetării personale, am făcut mereu referiri la rezultate ale altor studii pe același subiect de studiu, făcute în lume.

Studiul 2: Analiza performanțelor cognitive ale grupului de pacienți, în funcție de tabloul clinic

Cei 30 pacienți intrați în studiu aveau toți lateralitate hemisferică dreaptă, respectiv dominanță hemisferică stângă. S-a evaluat prezența tremorului la extremitatea cefalică și la nivelul membrelor, prezența hipo/bradikineziei, a rigidității și a tulburărilor posturale, semnele motorii cardinale ale bolii Parkinson, cu scopul de a identifica eventualele relații între aspectele clinice și performanțele cognitive ale subiecților cu boală Parkinson.

Examinarea relației dintre afectarea funcțiilor motorii și nivelul afectării cognitive a fost legată de standardul clinic de abordare a pacientului, cu scopul de a determina dacă cele două tipuri de acuze sunt determinate de aceeași modificare neurofiziopatologică sau este vorba de un substrat anatomo-fiziopatologic diferit.

Am urmărit prevalența anumitor caracteristici clinice ale bolii și am încercat să identificăm relația acestora cu deficiturile cognitive. La evaluarea prezenței tremorului la nivelul membrelor s-a constatat că acest simptom este prezent într-un procent de 73,3%, din totalul pacienților din lotul de studiu. La evaluarea sindromului hipertonic-hipokinetice, respectiv a bradi/hipokineziei și rigidității, un procent de 23,3% pacienți prezentau, în proporții variabile aceste semne. Tulburări posturale nu prezenta niciunul dintre cei 30 pacienți ceea ce este concordant cu datele despre boala Parkinson din literatură, având în vedere că subiecții intrați în studiu sunt în stadiile de boală I și II după Hoehn și Yahr, iar tulburările posturale sunt caracteristice, în general, stadiilor mai avansate de boală.

Aplicarea testelor de analiză statistică comparativ cu ceea ce privește semnele clinice menționate și performanțele cognitive, ne-au condus la următoarele concluzii: prezența tremorului în tabloul clinic al bolii este asociată cu o reducere a capacității totale de învățare.

De asemenea, am constatat că există relație statistică între prezența tremorului și reducerea capacității de a gândi strategii eficiente: erorile repetate (perseverative), cât și erorile non-perserative (întâmplătoare) sunt mai frecvente în condițiile prezenței tremorului decât în absența acestuia din tabloul clinic. În plus, la același test de detectare strategică a țintelor (STDT) pacienții cu acest tip de simptomatologie înregistrează o durată mai crescută a timpului de rezolvare a testului.

Prezența simptomatologiei tremolante este asociată cu rezultate mai slabe la testul de discriminare a emoțiilor – PEAT, ceea ce înseamnă că prezența tremorului în tabloul clinic poate influența „cogniția socială”, respectiv capacitatea de relaționare și integrare în comunitate.

Prezența simptomatologiei hipertonic-hipokinetice, a fost asociată și ea cu o reducere a capacității de a gândi strategii eficiente. Capacitatea totală de acumulare de informație, la testul Word List Memory este mai scăzută la grupul de pacienți cu sindrom hipertonic-hipokinetice, față de grupul celor ce nu prezintă această simptomatologie.

În urma cercetării făcute, concluzia care s-a impus a fost că pacienții cu simptomatologie de tip rigiditate, hipo/bradikinezie (sindrom hipertonic-hipokinetice) au o frecvență mult mai crescută a deficitului funcțiilor executive și a memoriei de lucru.

Testul CPT-IP, test cu un grad de dificultate mult mai ridicat decât celelalte teste, are o valoare aparte datorită faptului că evaluează concomitent mai multe funcții cognitive: atenția, memoria de lucru și funcțiile executive.

Prezența sindromului hipertonic-hipokinetice, pare să determine o rată mai mare de erori, semnificativă statistic. Aplicarea corelației Pearson confirmă că frecvența erorilor la acest test este asociată cu prezența simptomatologiei hipertonic-hipokinetice.

Deficitul atențional la pacienții non-demenți cu boală Parkinson a fost descris - în mod particular – în situațiile în care a fost necesară atenția selectivă. În timpul solicitărilor ce necesitau atenție la mai multe sarcini concomitent, pacienții cu boală Parkinson au prezentat dificultăți în a ignora factorii de distragere, fiind de asemenea predispuși la a interfera cu sarcinile care implică suprimarea activă a răspunsului și redirecționarea atenției .

Studiul 3: Relația între modificările neuroimagistice cele neurocognitive ale subiecților cu boala Parkinson

Cu toate că informațiile pe care le aduce rezonanța magnetică nucleară cerebrală sunt destul de limitate în cazul bolii Parkinson, am făcut această examinare tuturor subiecților cu boala Parkinson aflați în studiu (pentru cei care aveau contraindicații pentru RMN, am procedat la examinarea prin CT cranian) și ulterior am procesat statistic rezultatele.

Când am analizat examinarile RMN care prezentau modificări, în vederea analizei statistice am împărțit în câteva categorii tipuri de modificări patologice care au apărut cu frecvență semnificativă: modificări vasculare (43,3%), atrofie cerebrală (50%) și modificări inflamatorii (acute sau cronice) ale sinusurilor craniene (30%).

În ce privește imagistica cerebrală în boala Parkinson este cunoscut din literatură faptul că nu există modificări caracteristice asociate cu boala. La examinarea imagistică cerebrală a subiecților aflați în studiu, datele de interes pe care le-am găsit au constat

totuși dintr-o rată ridicată a prezenței modificărilor de tip vascular (ele au însumat leziuni demielinizante de etiologie sugestiv ischemică, modificări de leucoencefalopatie, posibil de etiologie ischemică, encefalopatie aterosclerotică subcorticală, microangiopatie ischemică asociată cu leziuni de demielinizare), corespunzând unui procent de 56,7% din totalul de pacienți. Desigur că, luând în considerare media de vârstă a lotului studiat, trebuie să ne gândim și la comorbiditățile asociate vârstei și care pot determina ele însele aceste modificări.

Analiza statistică nu a arătat relații semnificative între leziunile vasculare prezente imagistic și rezultatele testelor neurocognitive. Aceste observații sunt concordate cu concluziile unui studiu recent făcut de Haugarvoll, Aarsland, Wentzel- Larsen și Larsen.

O altă modificare patologică care a înregistrat o frecvență îngrijorător de ridicată în rândul pacienților examinați de noi a fost constituită de modificările de tip atrofie cerebrală, respectiv 50% din totalul lotului de pacienți. La evaluarea localizării atrofiei cerebrale am găsit următoarele date: 15 pacienți (deci 50% din total) prezentau acest tip de modificări, care erau distribuite astfel: 23,3% cu atrofie fronto-parietală, 13,3% cu atrofie fronto-temporală și 13,3% cu atrofie cortico-subcorticală.

Având în vedere că obiectivul cercetării este depistarea tulburărilor cognitive prezente în stadiile timpurii de boală Parkinson (ceea ce, în mod normal, presupune că boală e recent diagnosticată), acest aspect imagistic prezintă un interes aparte, prin faptul că ridică întrebarea: în ce măsură tulburările cognitive sunt legate sau nu de modificările neuro-anatomice de arofie cerebrală.

După efectuarea unei analize statistice detaliate, am constatat că marea majoritate a rezultatelor testelor de la bateria COGTEST nu sunt influențate de prezența sau absența atrofiei cerebrale. Singura excepție înregistrată a fost la testul PEAT, care înregistrează capacitatea de discriminare a emoțiilor, unde am găsit că prezența atrofiei cerebrale este asociată cu o mai mare frecvență a alterării rezultatele testului. Timpul de reacție necesar discriminării emoțiilor este mai lung la pacienții care prezintă boală Parkinson, asociind □i modificări de atrofie cerebrală.

Dujardin și colab. au descoperit că momentul diagnosticării BP, a disfuncției executive □i al afectării memoriei are valoare predictivă pentru apariția sindromului de afectarea cognitivă u□oară, 3 ani mai târziu. Interesant, folosind numai SPECT, deficitul

de perfuzie, asociat cu declinul cognitiv ulterior, a fost găsit în regiunile corticale posterioare, permițând astfel formularea ipotezei că atât modificările fronto-subcorticale, cât și cele temporo-parietale contribuie la afectarea cognitivă, chiar în stadii timpurii ale BP.

Concluzii

I. Legat de performanșele cognitive la COGTEST a lotului de pacienți, versus lotul martor:

1. Pacienții cu boală Parkinson în stadii inițiale prezintă afectare a memoriei de lucru, capacitatea de acumulare de informație nouă fiind mai scăzută decât la lotul martor.
2. Subiecții cu boală Parkinson, la testele care investighează funcțiile executive, respectiv Spatial Working Memory Test, testul GoNoGo și testul Continue Performance Test-Identical Pairs – au o mai redusă capacitate de a face alegeri corecte, iar timpul de reacție e prelungit, ceea ce atestă afectarea funcțiilor executive.
3. Nu au fost identificate diferențe semnificative la testul Strategic Target Detection Test între cele două loturi, la variabilele care evaluează capacitatea strategică, deși timpul de reacție e mai lung la lotul de pacienți decât la lotul de control.
4. Atenția, evaluată în principal prin testul Continue Performance Test-Identical Pairs – se constată că este afectată la pacienții cu boală Parkinson în stadii inițiale.
5. Capacitatea de a discrimina emoțiile, evaluată prin testul Penns Emotion Acuity Test (PEAT) este afectată la grupul de pacienți, comparativ cu lotul martor.

II. Din punct de vedere al evaluării performanțelor cognitive comparativ cu prezența simptomatologiei motorii caracteristice bolii Parkinson am constatat că:

1. Subiecții cu simptomatologie tremolantă au rezultate mai slabe la testul de discriminare a emoțiilor (PEAT) la media ratei de răspuns, având și un timp de reacție prelungit

2. Prezența tremorului are o influență negativă asupra capacității de a gândi strategii eficiente: erorile repetate (perseverative), cât și erorile non-perserative (întâmplătoare) sunt mai frecvente în condițiile prezenței tremorului, decât în absența acestuia din tabloul clinic, iar timpul necesar pentru rezolvarea testului e prelungit.
3. Prezența simptomatologiei tremolante nu a afectat semnificativ rezultatele testelor care evaluează funcțiile executive (GoNoGo, Strategic Target Detection Test și testul Spatial Working Memory).
4. Capacitatea totală de învățare este mai scăzută la grupul de subiecți cu sindrom hipertonic-hipokinetic (testul Word Learning Memory – variabila Total Learning).
5. Subiecții cu simptomatologie hipertonic-hipokinetică prezintă afectare a funcțiilor executive, înregistrând la testele specifice (STDT) o durată mai crescută a timpului de rezolvare, rezultate mai slabe la mai multe variabile și eficiență strategică scăzută.
6. Subiecții care prezintă simptomatologie de tip hipertonic-hipokinetic au avut rezultate mai slabe la testul Continue Performance Test-Identical (CPT-IP), atestând deficit atențional, al memoriei de lucru și al funcțiilor executive.

III. Legat de aspectul imagistic cerebral, concluziile la care am ajuns sunt:

1. Modificare patologică care a înregistrat o frecvență îngrijorător de ridicată în rândul pacienților examinați de noi a fost constituită de atrofia cerebrală, cu diferite localizări – 50% din totalul lotului de subiecți.
2. O modificare imagistică prezentă cu o frecvență crescută (30% din subiecții cu BP) e reprezentată de modificările inflamatorii acute sau cronice ale sinusurilor craniene.
3. Nu am găsit relații semnificative între leziunile vasculare cerebrale prezente imagistic și performanțele cognitive ale subiecților cu boală Parkinson.
4. Marea majoritate a rezultatelor testelor de la bateria COGTEST nu sunt influențate de prezența sau absența atrofiei cerebrale, respectiv se pare că în acest stadiu al bolii, atrofia nu influențează semnificativ capacitățile cognitive.

5. Prezența atrofiei cerebrale la subiecții cu boală Parkinson alterează capacitatea de discriminare a emoțiilor (testul PEAT), astfel că timpul de reacție necesar este mai lung la subiecții cu atrofie.

Originalitate și contribuții inovative ale tezei

Contribuția inovativă pe care a adus-o această lucrare constă în abordarea pacientului cu boala Parkinson imediat după diagnosticare, în stadiile inițiale ale bolii și de cercetare a deficitelor cognitive care există înainte ca ele să facă obiectul acuzelor pacientului.

În al doilea rând, abordarea interdisciplinara a unei teme de studiu de graniță, din punctul de vedere deopotrivă al neurologiei, psihiatriei și psihologiei, reprezintă un pas important în contextul dezvoltării neuroștiințelor, folosind resurse multidisciplinare.

În al treilea rând, deși studiul a cuprins un număr relativ restrâns de subiecți, examinarea fiecăruia a fost extrem de complexă, așa încât la final am putut avea o imagine integrată asupra condiției complete a pacientului, evaluând aspectele clinice, terapeutice specifice, funcțiile cognitive și, de asemenea, aspectele imagistice.

Identificarea imagistică a modificărilor inflamatorii cronice ale sinusurilor craniene la un procent semnificativ dintre subiecții cu BP, poate deschide o poartă de cercetare spre o posibilă legătură a acestor modificări și prezența hiposmiei, care este unul dintre cele mai frecvente simptome non-motorii ale bolii, prezent înaintea debutului motor și considerat în prezent, ca având rol predictiv pentru apariția BP.

Identificarea afectării funcțiilor cognitive, și cu prioritate a memoriei de lucru, la subiecții cu BP care prezintă sindrom hipertonic-hipokinetic, reprezintă o contribuție importantă întrucât acest subgrup este cel mai vulnerabil la evoluția tulburărilor cognitive către demență și –în același timp- este de obicei reprezentat de pacienți diagnosticați mai tardiv (dacă tremorul lipsește din tabloul clinic).

În final considerăm că reprezintă o contribuție valoroasă faptul că instrumentul principal de investigare neurocognitivă a fost bateria COGTEST, care este un program extrem de fiabil, complet automatizat, de ultimă oră, care ajută la o evaluare cognitivă precisă, oferind în același timp un instrument de notare și gestionare a informațiilor pe un

computer, similar cu un caiet de studiu electronic. Caracteristicile sale de testare permit creșterea eficienței de lucru și programul permite, de asemenea, să se includă manipulări complexe, prin care se modifică gradul de dificultate al testului la un moment dat. Toate aceste caracteristici minimalizează timpul de testare total, permițând o evaluare sensibilă și rapidă.

CURRICULUM VITAE

A. Date personale:

- 1. Nume:** Capușan
- 2. Prenume:** Camelia
- 3. Data și locul nașterii:** 16 septembrie 1963, Aiud, Județ Alba
- 4. Cetățenie:** română
- 5. Stare civilă:** căsătorita, doi copii

6. Studii

Liceul Industrial nr 1 Aiud, județ Alba- 1978-1982
UMF Cluj-Napoca, Facultatea de Medicina Generală Cluj - 1984-1990
Rezidențiat neurologie 1991-1994
Medic specialist neurologie 1994-1999
Medic primar neurologie 2009-prezent

7. Experiență profesională

1990-1991 –Medic stagiar Spitalul Clinic de Aduți - Cluj-Napoca
1991-1994- Medic secundar –Spitalul clinic de copii Cluj-Napoca
1994-1995- Medic specialist Spitalul Municipal Petrosani
1995-1996- Medic specialist Spitalul Municipal Aiud
1998-2004- Medic primar Spitalul Municipal Gherla
2004-prezent- Centrul de diagnostic si tratament Cluj Napoca (actualul Ambulator Integrat al Spitalului de Boli Infecțioase Cluj-Napoca)

8. Membru al asociațiilor profesionale:

Societatea Națională de Neurologie

9. Limbi străine cunoscute: engleză

B. Activitate științifică:

Doctorat -2007-prezent

Articole publicate in extenso in reviste indexate B+

1. Camelia Căpușan, Doina Cozman. Tulburări cognitive în boala Parkinson. Clujul Medical vol 84/Nr. 3/2011, 342-347. cat B+; CNSIS 253, nr. crt, 94 p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872
2. Camelia Căpușan, Ioana Rusu, Doina Cozman. The deficit of executive functions in early stages of Parkinson's disease. HVM BIOFLUX, 2011, Volume 3, Issue 3, 171-

177. Online ISSN 2066-7663; Printed ISSN 2066-7655;
<http://www.hvm.bioflux.com.ro>

3. Camelia Căpușan, Adela M. Șerban, Doina Cozman. The relation between cognitive impairment and clinical presentation in early stages of Parkinson's disease. HVM BIOFLUX, 2011, Volume 3, Issue 3, 213-219. Online ISSN 2066-7663; Printed ISSN 2066-7655; <http://www.hvm.bioflux.com.ro>

“Tuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy –
Cluj-Napoca

Abstract of Thesis

COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON’S DISEASE

Scientific Supervisor

Prof. Doina Cozman, MD, PhD

PhD Candidate
Camelia Căpușan

2012

Contents

INTRODUCTION	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Parkinson's disease – motor signs vs. non-motor signs	15
1.1. Motor symptomatology	15
1.1.1. Tremor	15
1.1.2. Rigidity	15
1.1.3. Brady / hypokinesia	16
1.1.4. Postural impairment	16
1.2. Non-motor symptomatology	16
1.2.1. Sensitive symptomatology and pain	17
1.2.2. Olfactory dysfunction	18
1.2.3. Autonomic system dysfunction	18
1.2.4. Hypersalivation	19
1.2.5. Sleep disorders	19
1.2.6. Restless legs syndrome	20
1.2.7. Neuro-psychiatric impairment	20
1.2.7.1. Depression	20
1.2.7.2. Psychotic symptomatology	21
1.2.7.3. Cognitive impairment and dementia	21
2. Neuro-psychologic evaluation in Parkinson's disease	23
2.1. Specific of cognitive impairment in Parkinson's disease	23
2.1.1. Executive functions impairment	23
2.1.2. Mnestic functions impairment	25
2.1.3. Attention impairment	27
2.1.4. Visual function impairment	29
2.2. Frequency of cognitive impairment in Parkinson's disease	29
2.3. Causes of cognitive impairment in Parkinson's disease	29
2.4. Measuring instruments of cognitive impairment in Parkinson's disease	31
PERSONAL RESEARCH	
1. Working hypothesis / objectives	37
2. Method	39
2.1. Inclusion and exclusion criteria	39
2.2. Quantified variables	40
3. First study – Evaluation of cognitive performances at	45

COGTEST - patients vs. controls	
3.1. Introduction	45
3.2. Method and results	45
3.3. Discussions	60
4. Second study – Analysis of patient’s cognitive performances as related to clinical status	65
4.1. Introduction	65
4.2. Statistical analysis of clinical data	65
4.3. Statistical analysis of relation between tremor and cognitive performances	66
4.4. Statistical analysis of relation between hypokinetic-hypertonic syndrome and cognitive performances	71
4.5. The use of Continue Performance Test – identical paired Test (CPT-IP) for patients and results comparison with clinical status	77
4.6. Discussions	83
4.7. Statistical analysis for therapy point of view	87
5. Third study – Relation between neuroimagistic aspects and neurocognitive impairment in Parkinson’s disease patients	89
5.1. Introduction	89
5.2. Working hypothesis	89
5.3. Material and method	89
5.4. Results	90
5.4.1. Analysis of cerebral imagistic aspects prevalence in Parkinson’s disease patients	90
5.4.2. Statistical analysis of relation between cranial sinuses changes and cognitive performances	91
5.4.3. Statistical analysis of relation between cerebral imagistic aspects and cognitive impairment	93
5.5. Discussions	106
6. General discussions	109
CONCLUSIONS	115
ORIGINALITY AND NEW CONTRIBUTIONS OF THESIS	117
REFERENCES	119

Key words: Parkinson’s disease, cognitive impairment, COGTEST

1. Current State of Knowledge

Chapter 1. First chapter presents the symptomatology of Parkinson's disease (PD): motor signs (tremor, brady / hypokinesia, rigidity and postural impairment) and non-motor signs

1.2. Non-motor symptomatology

1.2.1. Sensitive symptomatology and pain

1.2.2. Olfactory dysfunction

1.2.3. Autonomic system dysfunction

1.2.4. Hypersalivation

1.2.5. Sleep disorders

1.2.6. Restless legs syndrome

1.2.7. Neuro-psychiatric impairment

1.2.7.1. Depression

1.2.7.2. Psychotic symptomatology

1.2.7.3. Cognitive impairment and dementia

Chapter 2. Neuropsychologic evaluation of PD. In this part we presented characteristics of affected cognitive functions in PD: executive and mnemonic functions, attention and visual-spatial functions. The ending of general part refers to frequency of cognitive impairment in PD, etiology of cognitive dysfunction in this disease and means of cognitive deficit measurement (tests description).

Special part contains working hypothesis, paper methodology, as well results, discussions and conclusions related to the research.

The objectives of the thesis are:

- identification of cognitive deficits prevalence and affected intellectual functions in PD patients
- identification of existence of a relation between presence of these impairments and other factors

- measurement of cognitive deficit predictability for evolution towards severe cognitive degradation

The study started with examination of 102 patients previously diagnosed with PD in different Hoehn and Yahr stages. After we establish the inclusion and exclusion criteria, which referred to stage 1 and 2 of PD and cognitive integrity (MMSE>27), only 30 subjects met the inclusion and exclusion criteria. Other 30 healthy subjects constituted the control group.

First study. Evaluation of cognitive performances at COGTEST - patients vs. controls

All obtained data were processed using Statistical Pack for Social Sciences v.15.0 software. T test for independent variables and Mann-Whitney test were used when appropriate. Normality was assessed using Kolmogorov-Smirnov test and equality of variances was assessed using Levene test. Also Spearman's correlations were used.

Neurocognitive evaluation of subjects in early stages of PD showed significant modifications of evaluated cognitive functions, as compared with control group.

Evaluation of working memory through Word List Memory Test and Spatial Working Memory tests showed significant differences between the two groups. At the first test, PD patients presented a higher rate for reproducing words that were not on the list, "invented" words, and a reduced capacity of accumulating information from a cycle to another. This fact may be determined by a pathologic compensation mechanism, which masks for a while the cognitive deficit at this level. Total learning capacity is reduced in PD patients, as compared to control group. But the most significant differences appear in evaluation of information accumulation from a trial to another. Reduced capacity of accumulation of new data is a sign of defective working memory in PD patients. Early acquired abilities remain intact, but recently learned ones are severely affected.

The second test – Spatial Working Memory – implies holding and manipulation of information and can be considered as an evaluation instrument for executive functions and working memory. At all test's variables we found significant differences between the

two groups ($p < 0.05$), which indicate deficits of working memory in PD patients. This information is in concordance with data from literature.

The measurement of strategic efficiency is dependent of executive functions integrity. When we evaluated the strategic efficiency, Strategic Target Detection Test (STDT), an interesting observation was that there were no significant differences between the two groups, although reaction time was longer in PD patients, as compared to controls. Other variables, which evaluate executive functions, are modified in PD patients. The explication may reside in the fact that strategic efficiency is a complex capacity, a resultant of several cognitive parameters. We may assume that this variable would be more altered if the study would have included people with a more severe cognitive impairment.

In order to evaluate the executive functions we used GoNoGo and STDT tests. GoNoGo test identifies significant differences between patients and controls at “correct Go” variable. Medium reaction time is significantly longer in patients group. Since these tests evaluate executive function, respectively organizing capacity, planning and changing, if necessary, of the plan, weaker results in PD patients confirmed the existence of executive function deficit.

In STDT test we followed three consecutive parameters which compare errors that were present during problem solving, reaction time for problem solving and strategic efficiency between patients and controls. Results showed a greater percent of errors and significantly higher lack of responses rate at test’s demands in patients group as compared with control group. Mean reaction time was significantly longer for most of variables in PD patients. Low results showed that PD patients have a reduced capacity of making the right decision, which – in this test – presume a rapid change of action plan, which is dependent of executive functions, altered in these patients. These results indicate towards an impairment of executive functions in patients with PD. These data are in concordance with medical literature.

At emotion discriminating test there were none significant differences between the two groups for the ability of emotion differentiation. The difference appeared in evaluation of time that was necessary for resolving the test, when PD patient’s reaction time was significantly longer. These data correspond with those from other studies.

In 2006 Kawamura and Koyama identified the impairment of social cognition, which consists in ability of reading between the lines, recognizing facial expression and making decisions. All those contribute to a correct interaction between individuals. In fact, this symptomatology can appear before motor one. These modifications might be caused by dopaminergic mesolimbic system dysfunction.

When we take into account the motor profile of PD, which includes bradykinesia, medical practice and literature leave a question mark if this fact is determine exclusively by executive function deficit or it might be caused by these motor impairments that are characteristics of the disease.

Second study. Analysis of patient's cognitive performances as related to clinical status

All 30 PD patients had right hemispheric lateralization, respectively left hemispheric dominance. We evaluated the presence of cephalic and extremities tremor, presence of brady/hypokinesia, rigidity and postural impairment, which are the cardinal signs of PD, in order to identify possible correlations between clinical data and cognitive performance.

Examination of relation between motor function impairment and level of cognitive disturbance was linked to clinical standard of patient approach, in order to determine if the two types of problems are caused by the same neurophysiopathological modifications or there is another anatomo-physiopathological substrate.

The presence of limbs tremor was found in 73.3% of patients from our study. At the evaluation of hypokinetic-hypertonic syndrome, respectively brady/hypokinesia and rigidity, we found that 23.3% of patients displayed these signs. No postural disturbances were recorded in our patients. This fact is in concordance with literature, as postural impairments are present in advanced stages of PD.

By applying statistical comparative tests, in regard to clinical date and cognitive performance, we draw the following conclusions: presence of tremor is associated with a reduced total capacity of learning. Also we noted the existence of a relation between

tremor and the decrease in efficient strategic thinking: repetitive errors, non-repetitive errors, are more frequent when tremor is present.

Presence of tremor was associated with weaker results in emotion discriminating test, which means that “social cognition” is influenced, respectively the capacity of community integration.

Presence of hypokinetic-hypertonic syndrome was associated with a decrease in efficient strategic thinking capacity. Total information accumulation capacity at Word List Memory test was lower in patients with hypokinetic-hypertonic syndrome, as compared with subjects without hypokinetic-hypertonic syndrome. Although we found cognitive impairment for both groups of patients with tremor as well as for patients with hypokinetic-hypertonic syndrome, the scores were smaller for the latter.

In light of our research, we concluded that patients with rigidity, hypo/bradykinesia presented a more significant deficit of executive function and working memory.

CPT-IP test, a test with a higher difficulty, has a certain value because it concomitantly evaluates several cognitive functions: attention, working memory and executive function. The presence of hypokinetic-hypertonic syndrome seems to determine a higher statistically significant rate of errors. By applying a Pearson correlation we determined that the frequency of errors in this test is associated with hypokinetic-hypertonic syndrome.

Attention deficit in non-demented PD patients was described, particularly in situation which require selective attention. During tests that necessitated distributive attention, PD patients presented difficulties in ignoring distractions factors, and also were predisposed to interfere with tasks that imply active response suppression.

Third study. Relation between neuroimagic changes and neurocognitive impairment in Parkinson’s disease patients

Although data provided by cerebral magnetic resonance imaging (MRI) are limited in PD, we used this method in order to examine patients with PD (in those which had contraindication to MRI, we employed the use of a cerebral tomography).

When we examined MRI recordings we divided pathological modifications into several categories which appeared frequently enough: vascular modification (43.3%), cerebral atrophy (50%) and inflammatory modifications (acute or chronic) of cranial sinuses (30%).

It is a well-known fact that cerebral imaging in PD is not specific to the disease. At cerebral imaging examination we found a high rate of vascular lesions (ischemic damage, leukoencephalopathy, subcortical atherosclerotic encephalopathy, ischemic microangiopathy associated with demyelination lesions) in 56.7% patients. When we take into consideration the mean age of studied group, we must consider that some age-associated comorbidities can determine themselves vascular damage.

Statistical analysis showed that there were no significant relations between vascular lesions and result of neurocognitive tests. These observations are similar to a recent study by Haugarvoll, Aarsland, Wentzel-Larsen and Larsen.

Another pathologic modification, which was recorded with an alarming high frequency, was represented by cerebral atrophy in 50% of cases. When we evaluated the location of cerebral atrophy we found out that 23.3% were in frontal-parietal region, 13.3% were in frontal-temporal region and 13.3% were in cortical-subcortical region. Considering that the research objective was to find cognitive impairment in early stages of PD disease (which implies that the disease was recently diagnosed), this imaging aspect is particularly interesting by raising the question if cognitive impairment are linked or not with cerebral atrophy.

After a detailed statistical analysis we determined that majority of the results from COGTEST are not influenced by presence or absence of cerebral atrophy. The only exception was at PEAT test, where we found that presence of cerebral atrophy is associated with a higher frequency of altered results. Reaction time that was necessary for emotion discrimination was longer for PD patients with cerebral atrophy.

Dujardin and al determined that the moment of PD diagnosis, of executive dysfunction and memory impairment have predictive value for onset three years later of mild cognitive impairment syndrome. By means of single-photon emission computed tomography, perfusion deficit, associated with following cognitive deficit, was recorded

only in posterior cortical and temporal-parietal regions, which contribute to cognitive impairment, even in early staged of PD.

Conclusions

I. In regard to cognitive performances in COGTEST patients vs. controls

1. PD patients in early stages presented impairment of working memory, new information accumulating capacity being lower compared to control group.
2. PD subjects had a reduced capacity in making right decisions, fact determined by Spatial Working Memory Test, GoNoGo test, and Continue Performance Test - Identical Pairs, and had longer reaction time, which attests impairment of executive functions.
3. No significant differences were found between the two groups at Strategic Target Detection Test, at variables that evaluate strategic capacity, although reaction time was longer in PD patients.
4. Attention, evaluated by Continue Performance Test – Identical Pairs, was affected in early stages of PD.
5. Emotion discriminating capacity, evaluated by PEAT, is affected in PD patients.

II. Regarding evaluation of cognitive performances in comparison with motor symptomatology form PD, we concluded that:

1. Subjects with tremors had weaker results at PEAT for mean response rate and they had a prolonged reaction time
2. Presence of tremor had a negative influence on efficient strategy thinking capacity: repetitive and non-repetitive errors were more frequent when tremor was present, and necessary time for solving the test was prolonged.
3. Presence of tremor did not affect test results that evaluated executive functions (GoNoGo, Strategic Target Detection Test and Spatial Working Memory Test).

4. Total learning ability was lower in subject with hypokinetic-hypertonic syndrome (Word Learning Memory – Total Learning).
5. Subjects with hypokinetic-hypertonic syndrome presented alteration of executive functions, recording at STDT prolonged resolving time, weaker results at several variables and low strategic efficiency.
6. Subjects with hypokinetic-hypertonic syndrome had weaker results at CPT-IP, resulting in attention, working memory and executive functions deficits.

III. Regarding cerebral imagistic aspect, we concluded that:

1. Cerebral atrophy was a pathologic modification recorded at an alarming rate, in different localizations (50% of cases).
2. Acute or chronic inflammatory lesions of cranial sinuses were present in 30% of PD cases.
3. We did not found significant relations between vascular cerebral lesions and cognitive performances of PD patients.
4. Vast majority of tests results from COGTEST were not influenced by presence or absence of cerebral atrophy.
5. Presence of cerebral atrophy in PD patients altered emotion discriminating capacity, as so necessary reaction time was longer in subject with atrophy.

Originality and innovative contributions of thesis

The innovative contribution, that this thesis is bringing, lay in approaching the patient with PD immediately after diagnosis, in the initial stages of disease, and study the cognitive deficits that exists before they bother the patient.

Secondly, the interdisciplinary approach of a border study theme, from the point of view of neurology, psychiatry and psychology, represents an important step for neuroscience development.

Thirdly, although the study had a small number of patients, their examination was extremely complex, so in the end we had an integrated image of a complete condition, evaluating clinical aspects, cognitive functions and imaging data.

By identifying chronic inflammatory damage in cranial sinuses in a significant percent of PD patients, a door is opening for the study of a possible link between these modifications and the presence of hyposmia, which is one of the most frequent non-motor signs of the disease, present before motor onset and being considered as a predictive factor for onset of PD.

Identification of cognitive functions alteration, first of all of working memory, in PD patients with hypokinetic-hypertonic syndrome, represents an important contribution because this subgroup is the most vulnerable one to develop dementia, and, in the same time, is usually represented by patients that were diagnosed in a later stage (if tremor is missing).

Finally we considered that a valuable contribution is the fact that the primary neurocognitive investigation tool was COGTEST, which is an extremely reliable piece of software, completely automatized, which helps to precisely evaluate the cognition, being in the same time a recording instrument, similarly to an electronic notebook. Its testing characteristics enables raise of work efficiency and it allows complex manipulations, which modifies difficulty level at a certain time. All these characteristics minimize total testing time, allowing a fast and sensitive evaluation.

CURRICULUM VITAE

A. Personal data:

1. Last name: Capușan

2. First name: Camelia

3. Date and place of birth: 16 septembrie 1963, Aiud (Romania)

4. Nationality: Romanian

5. Marital status: married, two children

6. Education

High school: Aiud, jud Alba- 1978-1982

Faculty: UMF Cluj-Napoca, Faculty of Medicine
1984-1990

Residency neurology 1991-1994

Specialist in neurology 1994-1999

Senior medical doctor in neurology 2009-present

7. Experiență profesională

1990-1991 –medical doctor- Adult Hospital - Cluj-Napoca County

1991-1994- resident in neurology–Children Hospital Cluj Napoca County

1994-1995- Hospital- Petrosani

1995-1996- Specialist in neurology Hospital Aiud

1998-2004- Specialist in neurology Hospital Gherla

2004-present- Diagnose and treatment Center Cluj Napoca

8.: Member of professional associations: -National Society of Neurology

9. Spoken foreign languages: engleză

B. Scientific activity:

Phd Candidate -2007-present

Papers in extenso in journals indexed in international data bases and CNCSIS B+

1. Camelia Căpușan, Doina Cozman. Tulburări cognitive în boala Parkinson. Clujul Medical vol 84/Nr. 3/2011, 342-347. cat B+; CNSIS 253, nr. crt, 94 p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872
2. Camelia Căpușan, Ioana Rusu, Doina Cozman. The deficit of executive functions in early stages of Parkinson's disease. HVM BIOFLUX, 2011, Volume 3, Issue 3, 171-177. Online ISSN 2066-7663; Printed ISSN 2066-7655; <http://www.hvm.bioflux.com.ro>
3. Camelia Căpușan, Adela M. Șerban, Doina Cozman. The relation between cognitive impairment and clinical presentation in early stages of Parkinson's disease. HVM BIOFLUX, 2011, Volume 3, Issue 3, 213-219. Online ISSN 2066-7663; Printed ISSN 2066-7655; <http://www.hvm.bioflux.com.ro>