P300 u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

Tokić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:032141

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Tokić

P300 u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentor:

Prof.dr.sc. Marina Titlić

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Tokić

P300 u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentor:

Prof.dr.sc. Marina Titlić

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. PARKINSONOVA BOLEST 2

1.2. KOGNITIVNI POREMEĆAJI U PARKINSONOVOJ BOLESTI 5

1.3. EVOCIRANI POTENCIJALI 6

1.3.1. SLUŠNI EVOCIRANI POTENCIJALI 6

1.3.2. MOŽDANI VAL P300 6

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 8

3. ISPITANICI I METODE 10

3.1. USTROJ I ORGANIZACIJA ISTRAŽIVANJA 11

3.2. ISPITANICI 11

3.3. METODE PRIKUPLJANJA I OBRADE PODATAKA 11

3.4. TEHNIKA SNIMANJA MOŽDANOG VALA P300 11

3.5. GLAVNI ULAZNI PODATCI 12

3.6. GLAVNE MJERE ISHODA 12

3.7. STATISTIČKA ANALIZA 12

4. REZULTATI 14

5. RASPRAVA 19

6. ZAKLJUČAK 22

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 24

8. SAŽETAK 28

9. SUMMARY 30

10. ŽIVOTOPIS 32

ZAHVALE

Zahvaljujem svim profesorima Medicinskog fakulteta u Splitu tijekom svih šest godina studija na prenesenom znanju i vještinama.

Posebno hvala mentorici prof. dr. sc. Marini Titlić na brojnim stručnim i znanstvenim savjetima, strpljenju i potpori tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojim kolegama koji su tijekom godina prerasli u prave prijatelje za cijeli život. Hvala im na razumijavanju i moralnoj potpori tijekom cijelog studiranja. Bez njih studentski dani ne bi bili isti niti ovako zabavni.

I na kraju, najveće hvala mojoj majci Zdenki kojoj ovaj rad i posvećujem. Njoj koja je uvijek bila uz mene, u teškim i sretnim trenutcima. Hvala joj na svoj ljubavi i strpljenju i njoj ide najveća zasluga za sve što sam do sad postigla jer bez nje ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

Hvala!!!

1. UVOD

1.1. PARKINSONOVA BOLEST

Parkinsonova bolest je kronična progresivna neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Nastaje kao posljedica gubitka pigmentnih neurona i izrazitog nedostatka neurotransmitera dopamina u dijelu mozga poznatom kao substantia nigra, locus ceruleus te u skupini dopaminergičkih neurona u moždanom deblu (1). Kao posljedica deficita dopamina u dijelu mozga odgovornom za kontrolu voljno koordiniranih pokreta i početka motoričke radnje javljaju se nevoljni pokreti. Točan uzrok degeneracije dopaminergičkih neurona nije poznat, ali se pretpostavlja da je posljedica interakcije genetskih i okolišnih čimbenika. Karakteristična je i prisutnost Lewyevih tjelešaca, eozinofilnih inkluzija α-sinukleina u citoplazmi neurona (1).

Razlikujemo primarni i sekundarni parkinsonizam. Primarni parkinsonizam tj. Parkinsonova bolest nastaje kada se izgubi više od 80% pigmentnih neurona u supstanciji nigri pa se zbog manjka dopamina razvija klinička slika sa svim simptomima karakterističnim za Parkinsonovu bolest.

Za razliku od primarnog, sekundarni parkinsonizam nastaje zbog gubitka dopamina ili remećenja dopaminergičke aktivnosti u bazalnim ganglijima uslijed drugih degenerativnih poremećaja, lijekova ili egzogenih toksina. Najčešće se javlja u populaciji koja upotrebljava visoke doze antipsihotika koji blokiraju dopaminergičke receptore. Mogući uzroci su također trovanje ugljikovim monoksidom, hidrocefalus, strukturne lezije mozga te idiopatske degenerativne bolesti kao i mnoga druga stanja (1,2).

Simptomi Parkinsonove bolesti su tremor, rigor i bradikineza s tim da oni ne moraju biti prisutni istodobno niti se javljati jednakim intenzitetom. U većine bolesnika bolest počinje postupno i podmuklo tremorom ruku u mirovanju. Tremor je spor i grub. Maksimalan je u mirovanju, smanjuje se za vrijeme pokreta, a nestaje u snu. Pojačava se kod emocionalnog uzbuđenja ili umora. Obično su najprije zahvaćeni ekstremiteti; šake, ruke i noge, tim redosljedom. Tremor u bolesnika sa parkinsonovom bolesti karakterizira tremor u miru, tzv. „tremor brojenja pilula ili motanja duhana“. Učestalo bolesnici imaju povišen tonus po tipu rigiditeta bez tremora. Rigor je povišen tonus „kao savijanje olovne cijevi“. Kako rigiditet napreduje, pokret postaje sporiji (bradikinezija), smanjenog opsega (hipokinezija) i teško se započinje (akinezija). Rigiditet i hipokinezija mogu uzrokovati bolove u mišićima te osjećaj umora. Lice postaje poput maske, s otvorenim ustima i smanjenim treptanjem (2).

Bolesnici se već u početku bolesti mogu činiti depresivnima zbog izostanka mimike lica i zbog sporih i smanjenih pokreta, ali se trajanjem bolesti i razvija depresija. Govor postaje hipofoničan, s karakteristično monotonom, mucajućom dizartrijom. Hipokinezija i smanjena kontrola distalne muskulature uzrokuju mikrografiju (pisanje sitnim slovima) i otežavaju svakodnevne životne aktivnosti. Kada liječnik pomiče ukočeni zglob javlja se iznenadni ritmični trzaj zbog varijacija u intenzitetu rigidnosti, što stvara efekt zupčanika. Držanje postaje pogrbljeno, u semifleksiji. Bolesnicima je teško započeti hodati i to se očituje kao blokiranje kretnji ili tzv. freezing. Hod postaje nesiguran, a koraci su sitni. Ruke su flektirane uz tijelo i ne njišu se pri hodanju. Koraci se mogu nehotice ubrzati pa bolesnik može potrčati kako ne bi pao (festinacija). Sklonost padanju prema naprijed (propulzija) ili prema natrag (retropulzija) kad dolazi do pomaka težišta tijela, posljedica je gubitka posturalnih refleksa, a poznata je pod nazivom posturalna nestabilnost (2).

Osim ovih tipičnih poremećaja motoričkih funkcija pojavljuju i drugi simptomi koji se odnose na raspoloženje, kognitivne i autonomne funkcije, a nazivaju se „ne-motoričkim“ simptomima bolesti. U njih se ubrajaju depresija, kognitivna deterioracija do razvoja demencije, halucinacije te poremećaji autonomnih funkcija u vidu smetnja sna, opstipacije, otežanog započinjanja mokrenja te ortostatske hipotenzije. Mnogi imaju teškoće gutanja uz posljedičnu aspiracije hrane (3).

S obzirom na tijek bolesti postoje tri klinički manifestna oblika Parkinsonove bolesti. Akinetičko-rigidni tip koji se pretežno manifestira osiromašenjem kretnji i rigidnim povišenjem tonusa, tremor-dominantni tip koji pretežito karakterizira tremor u mirovanju te mješoviti tip u kojem su akineza, tremor i rigidnost mišića podjednako zastupljeni. O tipu bolesti ovisi i sama prognoza (3).

U postavljanju dijagnoze je bitna klinička slika što podrazumijeva prisustvo barem 2 od 3 glavna simptoma. Treba biti oprezan da se simptomi Parkinsonove bolesti ne zamjene za druge neurodegenerativne bolesti uzrokovane infekcijama, toksinima, drogama i strukturnim oštećenjima mozga koje uzrokuju sekundarni parkinsonizam. Bradikinezija u sklopu Parkinsonove bolesti mora se razlučiti od smanjenog opsega pokreta i spasticiteta zbog lezije kortikospinalnog puta koja pojačava tonus mišića i duboke tetivne reflekse. Kod lezije kortikospinalnog puta mišićni tonus se pojačava proporcionalno brzini i stupnju rastezanja mišića, dok otpor iznenada ne popusti (fenomen džepnog nožića) (2).

Potrebno je uzeti temeljitu anamnezu koja uključuje pitanja o povredi glave, moždanom udaru, postojanju druge neurodegenerativne bolesti te korištenju lijekova, odrediti opći i neurološki status bolesnika i ukoliko je potrebno, učiniti test levodopom. Za procjenu stupnja težine bolesti koriste se rezultati dobiveni ocjenskim ljestvicama za Parkinsonovu bolest (Hoen and Yahr Staging of PD; UPDRS). Uz njih za praćenje progresije kao i težine same bolesti služi i mjerenje kognitivnih evociranih potencijala (4). Nadalje, dodatne dijagnostičke neuroradiološke pretrage kao što su CT ili MR mogu pomoći isključiti neke neurološke ili vaskularne poremećaje sa sličnim simptomima, ali ne i dokazati bolest. S druge strane, PET fluorodopom je vrlo osjetljiva metoda prikaza funkcije dopaminergičkog sustava koja već u presimptomatskoj fazi bolesti može pokazivati smanjenu dopaminergičku aktivnost bazalnih ganglija, ali je njezin glavni nedostatak skupoća i dostupnost samo u nekim centrima (3).

Liječenje bolesnika sa Parkinsonovom bolesti podrazumijeva farmakoterapiju, kirurško liječenje te fizikalnu terapiju. Levodopa je lijek prvog izbora. Ipak, stručnjaci smatraju da rana primjena levodope ubrzava razvoj nuspojava i slabljenje učinka lijeka i zato su skloni odgoditi ili obustaviti primjenu levodope, a terapiju započeti dopaminergičkim agonistima i/ili MAO inhibitorima. Ipak, nakon 2 do 5 godina liječenja većina bolesnika počinje osjećati kolebanje terapijskog odgovora na levodopu (tzv. on–off fenomen) pa treba razmotriti kirurško liječenje.

Kirurško liječenje se primjenjuje kada su lijekovi neučinkoviti ili se radi o uznapredovaloj bolesti. Visokofrekventna električka stimulacija subtalamičke jezgre je terapija izbora. Kod bolesnika s levodopom induciranim diskinezijama, može pomoći stereotaksijska ablacija posteroventralnog dijela globusa pallidusa (palidotomija), značajno smanjujući off–efekt, bradikineziju i levodopom inducirane diskinezije. Bolesnicima s jakim tremorom može koristiti duboka moždana stimulacija ventralne intermedijarne jezgre talamusa. Transplantacija fetalnih dopaminergičkih neurona predstavlja eksperimentalni terapijski model kojim se nadomještava dopamin u mozgu. Uz to danas se sve to češće koristi apomorfinska pumpa kao i duodopa instilacija (5).

Kada govorimo o fizikalnoj terapiji, cilj je postizanje maksimalne aktivnosti. Bolesnici trebaju obavljati svakodnevne aktivnosti što je duže moguće. Ukoliko to ne mogu, program vježbi ili fizikalna terapija može poboljšati njihovu kondiciju i naučiti ih kako da se prilagode svakodnevnom životu.

1.2. KOGNITIVNI POREMEĆAJI U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Iako se Parkinsonova bolest klasificira kao bolest s dominantno motoričkim simptomima, postoje mnogi dokazi koji govore u prilog značajne kognitivne deterioracije sve do razvoja demencije (6). Jačina kognitivnih poremećaja varira, ali je uočeno da je rizik od razvoja demencije 2-6 puta veći nego u općoj populaciji i njegova prevalencija raste s duljinom trajanja bolesti (7). Jedni od najbolje proučenih deficita jesu svakako deficit vizualnoprostorne percepcije, nemogućnost planiranja, organiziranja i usredotočenosti na cilj (8).

Često se mogu vidjeti poremećaji slični onima kod lezije frontalnog režnja koji bi uključivali epizode gubitka pamćenja, nesnalaženja u prostoru i gubitka verbalne tečnosti. Najčešća manifestacija psihoze kod Parkinsonove bolesti uključuje vizualne halucinacije, ali se mogu javiti i deluzije, paranoidno ponašanje i agitiranost (9).

Patofiziološki aspekt uključuje postojanje Lewyevih tjelešaca u neokorteksu i limbičkom sustavu iako značajnu ulogu mogu imati i senilni plakovi kao i disfunkcija non-dopaminergičkog i kolinergičkog neurotransmiterskog sustava uočena u nekih pacijenata (9). Iako većina ovih kognitivnih poremećaja ima ishodište u promjenama korteksa, demencija kao najčešći poremećaj je najvjerojatnije posljedica subkortikalne patogije i promjena bijele tvari, bas kao što je i slučaj u subkortikalnoj demenciji povezanoj s drugim kroničnim bolestima (10).

Kada govorimo o evaluaciji tih poremećaja, važno je spomenuti neuropsihološke testove koji su ipak ograničeni jer ovise o suradljivosti pacijenta. Uz suradljivost njihovo glavno ograničenje je gubitak fine motorike kod osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti. Najpoznatiji od tih testova je svakako MMSE (eng: Mini-Mental State Examination), ali tu su još i TMT (eng: Trail Making Test) koji ukazuje na poremećaj pažnje, koncentracije i vizualno prostorne orjentacije, RAVLT (eng: Rev Auditori Verbal Learning Test) koji ukazuje na slabljenje pamćenja, WCTS categories (eng: Wisconsin Card Sorting Test categories) koji govori o poremećaju izvršnih funkcija i HVOT (eng: Hooper Visual Organization Test) koji je najosjetljiviji od svih kad je u pitanju demencija i to u ranim fazama bolesti (11). Također se spominje još jedan test kao dobra metoda screeninga kod procjene kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti, a to je MoCA (eng: Montreal Cognitive Assessment) (12).

Ipak, zbog nedostataka spomenutih testova značajnu ulogu u dijagnozi ovih poremećaja ima kognitivna elektrofiziologija koja nije ovisna o prethodno navedenim ograničenjima. Najznačajnija neurofiziološka mjera u tom pogledu je zasigurno mjerenje kognitivnih evociranih potencijala i bilježenje moždanih valova kao što je P300 val (13).

1.3. EVOCIRANI POTENCIJALI

Evocirani potencijali su manifestacija cerebralnog odgovora na osjetne ili motoričke podražaje, a nastaju kao rezultat promjena električnih potencijala na vanjsku stimulaciju. Klasični evocirani potencijali mjere odgovor na osjetne podražaje pa prema tome razlikujemo vidne, slušne i somatosenzorne evocirane potencijale. Registriraju se na skalpu i odvode se s dvije elektrode, a kako su znatno slabiji od elektrokortikalne aktivnosti, za njihovo proučavanje nužan je računalni postupak usrednjivanja, kojim se potencijali povećavaju i izračunavaju nakon čega se njihova srednja vrijednost prikazuje u obliku krivulje. Proučavanjem i usporedbom krivulje sa zdravim ispitanicima utvrđuje se vrsta poremećaja i lokalizacija u vidu zaključka da li se radi o oštećenju perifernog ili sredisnjeg živčanog sustava (14,15).

1.3.1. SLUŠNI EVOCIRANI POTENCIJALI

Za ispitivanje slušnih evociranih potencijala kao podražaj se koriste klik-signali supraliminalne jakosti kojima se podražuje jedno uho, dok se drugo blokira šumom. Preko elektroda smještenih na verteksu i mastoidu registriraju se promjene elektromagnetnih polja pri frekvenciji od 100 do 3000 Hz. Tako se dobije karakteristična krivulja s 5 valova koji odgovaraju postajama središnjeg slušnog puta u moždanom deblu. Osim latencije pojedinih šiljaka dijagnostički je bitan i razmak među valovima, kao i vrijeme prolaska kroz moždano deblo. Sami kognitivni evocirani potencijali se procjenjuju na temelju vidnih ili slušnih evociranih potencijala primjer čega je i val P300 (14).

1.3.2. MOŽDANI VAL P300

Moždani val P300 je endogeni potencijal iz skupine ERP-ova (eng. event related potentials-potencijali vezani uz događaj). ERP su zapravo potencijali koji opisuju električnu aktivnost mozga vezanu uz kontrolu ponašanja, naslućivanje podražaja i donošenje odluka.

Kada govorimo o valu P300 važno je istaknuti da razlikujemo vidni i slušni P300 val ovisno o vrsti podražaja koji je doveo do mjerenog odgovora mozga. Prema tome, taj val je moguće mjeriti samo uz aktivnu suradnju ispitanika da detektira podražaj (16). P označava

položaj vrha vala, točnije pozitivni otklon krivulje dok broj 300 označava latenciju pojave vala nakon podražaja, s najvećom amplitudom nad središnjim parijetalnim dijelom skalpa.

Diskriminacijski testovi kojima se ispituje ovaj val se sastoje od dvije vrste podražaja (zvučnih signala); neciljanih koji su češći i ciljanih koji su rjeđi, i to u omjeru 4:1. Od ispitanika se očekuje da u tijeku ispitivanja ocjenjuje i broji pojavu ciljanih podražaja uključujući pažnju, pamćenje i očekivanje. Također se zahtjeva da ignorira one češće, neciljane podražaje i sprječi tendenciju da na njih odgovori. Dakle, zadatak podrazumijeva prisilno prebacivanje pažnje na ciljane podražaje i diskriminaciju neciljanih od ciljanih podražaja (17).

Pri analizi ovih diskriminacijskih testova promatraju se dva relativno različita vala kao subkomponente P300 vala. Prvi val je P3a koji nastaje kao rezultat otkrivanja ciljanog podražaja , a najizraženiji je u frontalnom odvodu te je povezan s djelovanjem dopamina kao neurotransmitora. Drugi val je P3b koji nastaje ispitanikovim usmjeravanjem pažnje na ciljani podražaj i njegovim vrednovanjem. On je naizraženiji u temporoparijetalnom dijelu i povezan je s djelovanjem noradrenalina (18).

Val P300 je bitan u procjeni kognitivnih poremećaja mnogih bolesti od multiple skleroze do Parkinsonove bolesti, a njegova odstupanja su zabilježena i kod pacijenata koji boluju od migrene (19). Latencija i amplituda koje on opisuje koriste se kao neuropsihološki pokazatelji kognitivnih poremećaja kod Parkinsonove bolesti zbog svoje objektivnosti i neinvazivnosti te zbog nedostatka limitirajućih faktora koje imaju prethodno navedeni neuropsihološki testovi kao sto je MMSE. On također korelira s duljinom trajanja bolesti kao i njenom težinom zbog čega se nameće kao bitan faktor u procjeni kognitivnih poremećaja u ranim fazama bolesti kada su ti poremećaji mnogo suptilniji i teže detektibilni ostalim testovima (4,20).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Dokazati da osobe oboljele od Parkinsonove bolesti imaju statistički značajne promjene vala P300. Pod tim promjenama podrazumijevamo sniženu amplitudu i produljenu latenciju, dulju od 300± 10 ms.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. USTROJ I ORGANIZACIJA ISTRAŽIVANJA

Studija je rađena kao presječno istraživanje. Provedena je u Referentnom centru za evocirane potencijale ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Klinici za neurologiju KBC-a Split. Podatci su prikupljani u vremenu od 1. svibnja 2015. godine zaključno s 1. siječnja 2016. godine. U ispitivanje je uključen 21 ispitanik obolio od Parkinsonove bolesti.

3.2. ISPITANICI

Ispitivanje je uključilo 21 bolesnika oboljelog od Parkinsonove bolest. Kriterij uključenja bila je isključivo postavljena dijagnoza Parkinsonove bolesti. Kriterij isključenja iz istraživanja bile su: ostale neurološke bolesti koje kao posljedicu imaju bilo koju vrstu kognitivnog oštećenja, demencija, poremećaj autonomnih funkcija druge etiologije kao i bolesti koje imitiraju Parkinsonovu bolest, a uzrokovane su infekcijama, toksinima ili nekim drugim strukturnim oštećenjima mozga, bolesnici sa oštćenjima jetre, smanjenom bubrežnom funkcijom, anemijom, ulceroznim kolitisom, hipovitaminozom B i/ili siženom razinom folne kiseline kao i psihički bolesnici. Iz istraživanja su isključeni i bolesnici koji uzimaju neuroleptike i druge psihoaktivne supstance.

Ispitanici su dali informirani pristanak na uključivanje i sudjelovanje u istraživanju. Za provedbu istraživanja i korištenje medicinske dokumentacije dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split.

3.3. METODE PRIKUPLJANJA I OBRADE PODATAKA

Podatci su prikupljeni izravnim mjerenjem i pregledom povijesti bolesti ispitanika, vodeći računa o kriterijima uključenje i isključenja. Popis ispitanika oboljelih od Parkinsonove bolesti prikupljen je iz medicinske dokumentacije Klinike za neurologiju KBC-a Split. Svaki je ispitanik na jednak način podvrgnut ispitivanju slušnog kognitivnog potencijala (val P300) i to na uređaju Medelec Synergy-Oxford Instruments (San Francisco, SAD).

3.4. TEHNIKA SNIMANJA MOŽDANOG VALA P300

Snimanje vala P300 obavljeno je po uobičajenoj standardiziranoj shemi (21). Potencijali su snimani uz pomoć Ag/AgCI površinskih, disk elektroda postavljenih na standardna mjesta prema međunarodnom 10/20 sustavu, na točke Fz, Cz, Pz, C3, C4 i mastoid (22). Na prethodno dobro očišćenu kožu oglavka, elektrode su pričvršćivane kontaktnom

pastom i fiksirane komadićem vate. Impedancija između elektroda i kože nije smjela prelaziti 5 kΩ, što se i kontroliralo na računalu, a sve u svrhu dobivanja adekvatnih nalaza bez interferencija.

Što se tiče okoliša u kojemu se ispitivanje provodilo, ispitanici su bili smješteni u tihu zamračenu prostoriju u ležećem položaju. Prije početka snimanja svakom ispitaniku ponaosob je objašnjen tijek ispitivanja kao i sami postupak te mu je određen prag čujnosti. Za provedbu su korišteni zvučni podražaji jakosti 70 dB iznad praga čujnosti, koje je bolesnik slušao preko slušalica. Omjer ciljanih i neciljanih zvučnih podražaja bio je 1:4, kao što standard i propisuje. Zadatak ispitanika je bio brojiti rjeđe, ciljane podražaje.

Da bi se procjenila ponovljivost, tj. iscrpljivost neurona, svakom ispitaniku su se radila dva uzastopna, potpuno jednaka snimanja. Nakon završenog snimanja pristupalo se analizi podataka; procjenjivala se duljina latencije, odnosno vrijeme potrebno da mozak procesuira slušni podražaj, te amplituda vala P300.

3.5. GLAVNI ULAZNI PODATCI

Svakom ispitaniku s dijagnosticiranom Parkinsonovom bolesti analizirani su sljedeći podatci: dob, vrijeme trajanja bolesti, latencija vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja te amplituda vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja. Latencije vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja izražene su brojčano uz referentnu vrijednost 300± 10 ms, a amplitude vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja izražene su kao normalna, niža, niska i izrazito niska.

3.6. GLAVNE MJERE ISHODA

Razlike medijana duljine latencije vala P300 ciljanog podražaja između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i referentnih vrijednosti za zdravu populaciju, razlike medijana duljine latencije vala P300 neciljanog podražaja te razlike amplituda vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja kod ispitanika u usporedbi sa standardiziranim referentnim vrijednostima.

Također je obrađen i utjecaj dobi kao i duljine trajanja bolesti na latenciju i amplitudu vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja.

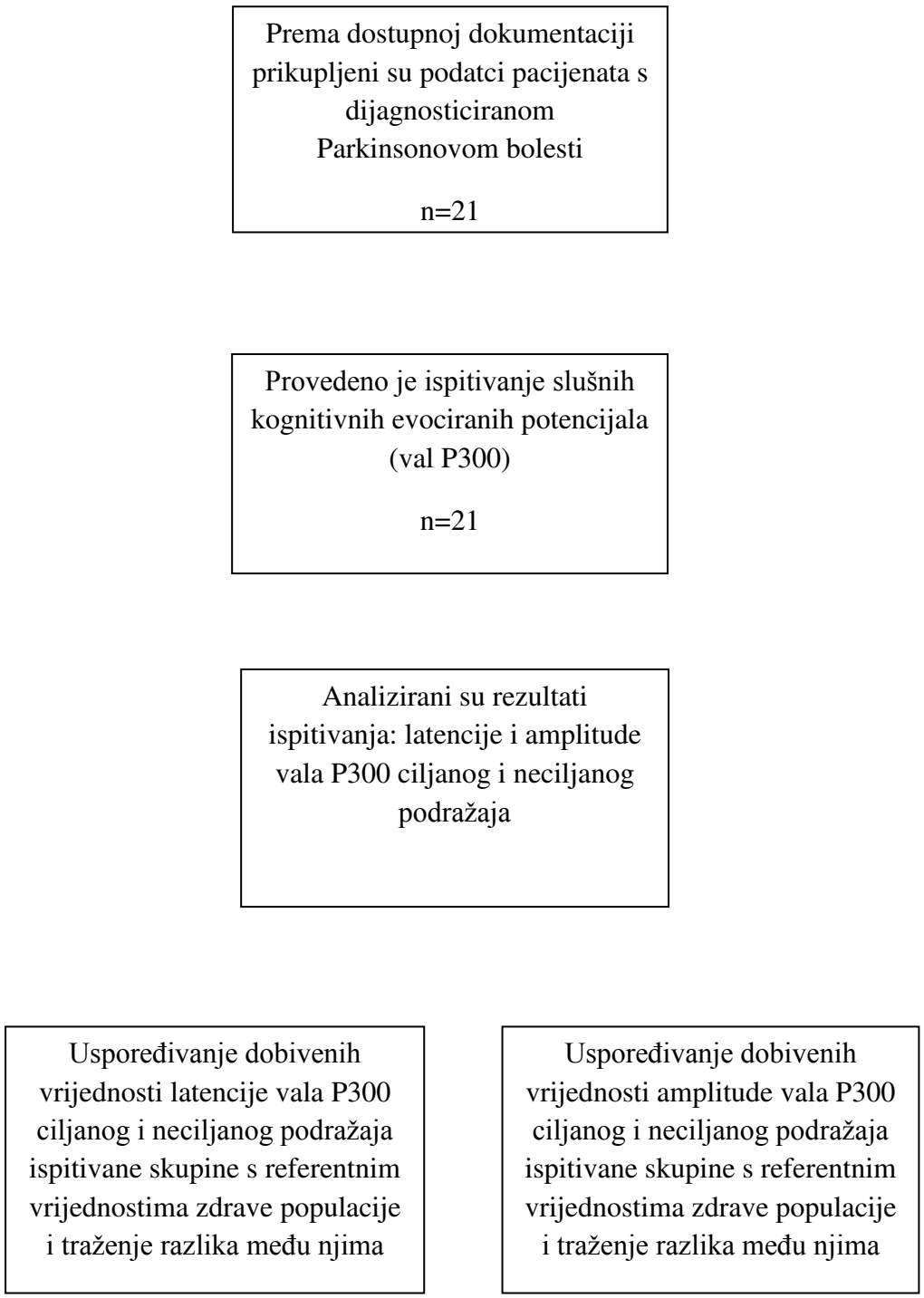
3.7. STATISTIČKA ANALIZA

Podatke dobivene nakon izvršenog ispitivanja smo prikupili i unijeli u Microsoft Office Excel program za Windows gdje su pripremljeni za daljnju statističku obradu. Za statističku obradu korišten je program Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, SAD). Za analizu medijana duljine latencije vala P300 ciljanih i neciljanih podražaja korišten je Mann Whitney

test, a za usporedbu amplituda vala P300 ciljanih i neciljanih podražaja korišten je Spearman koeficijent korelacije. Svi testovi su provedeni uz razinu statističke značajnosti $P<0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključen 21 ispitanik obolio od Parkinsonove bolesti koji je imao uredan neurološki razvoj bez drugih neuroloških poremećaja. Rezultati njihovih testiranja uspoređivani su s referentnim vrijednostima zdrave populacije. Shema istraživanja prikazana je na slici 1.



Slika 1. Shema istraživanja.

U Tablici 1 prikazane su demografske karakteristike bolesnika s Parkinsonovom bolesti.

Tablica 1. Demografske karakteristike bolesnika sa Parkinsonovom bolesti.

		Ispitanici s Parkinsonovom bolesti
Dob (god.)		70,38 (65-82)
Spol	Muški	12 (57)
	Ženski	9 (43)

Prikaz medijana (min – maks) dobi i broja (%) ispitanika.

Amplituda vala P300 ima 4 vrijednosti: normalna, niža, niska i vrlo niska, a latencija vala P300 je brojčana varijabla. Referentna vrijednost latencije vala P300 iznosi 300± 10ms.

Dokazali smo statistički značajnu razliku u duljini latencije vala P300 ciljanog podražaja i duljini latencije vala P300 neciljanog podražaja u odnosu na referentne vrijednosti zdrave populacije (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz medijana (min – maks) duljine latencije vala P300 ciljanog podražaja i latencije vala P300 neciljanog podražaja u odnosu na referentne vrijednosti zdrave populacije.

	Ispitanici s Parkinsonovom bolesti	Referentna vrijednost	P
Latencija vala P300 ciljanog podražaja (ms)	314,76 (299-326)	300± 10	0.473*
Latencija vala P300 neciljanog podražaja (ms)	345 (319-353)	300± 10	<0,001*

* Mann Whitney test

U skupini ispitanika s Parkinsonovom bolešću od ukupno 21-og ispitanika, njih 18 je imalo patološki nalaz amplitude vala P300 ciljanog podražaja dok su ostali bili uredni (Tablica 3).

Amplituda vala P300 neciljanog podražaja je bila patološka 20 ispitanika dok je samo 1 ispitanik imao uredan nalaz (Tablica 3).

Tablica 3. Prikaz broja amplituda vala P300 ciljanog podražaja i amplituda vala P300 neciljanog podražaja. Fisher's exact test.

		Ispitanici s Parkinsonovom bolesti
Amplituda vala P300 ciljanog podražaja	Normalna	3
	Niža	6
	Niska	8
	Vrlo niska	4
Amplituda vala P300 neciljanog podražaja	Normalna	1
	Niža	2
	Niska	4
	Vrlo niska	14

Iz analize koeficijenata korelacije istraživanjih varijabli s dobi i duljinom trajanja bolesti dobili smo da postoji statistički značajna negativna korelacija amplitude vala P300 neciljanog podražaja sa životnom dobi bolesnika (Tablica 4).

Postoji i statistički značajna pozitivna korelacija latencije vala P300 neciljanog podražaja s duljinom trajanja bolesti (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz Spearman koeficijenta korelacije(ρ) (P) istraživanih varijabli s dobi i duljinom trajanja bolesti.

	Dob (god.)	Duljina trajanja bolesti (god.)
Amplituda vala P300 ciljanog podražaja	0,198 (P=0,390)	0,034 (P=0,883)
Amplituda vala P300 neciljanog podražaja	-0,414 (P=0,062)	0,019 (P=0,936)
Latencija vala P300 ciljanog podražaja	-0,057 (P=0,806)	0,263 (P=0,249)
Latencija vala P300 neciljanog podražaja	0,281 (P=0,217)	0,627 (P=0,002)

5. RASPRAVA

Istraživanjem smo pokazali da bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju statistički značajno produljen medijan duljine latencije vala P300 ciljanog podražaja u odnosu na referentne vrijednosti u zdravoj populaciji. Medijan duljine latencije vala P300 ciljanog podražaja u ispitanika s Parkinsonovom bolesti bio je 314.76 ms (299-326) dok je kao referentni interval uzeta vrijednost od 300± 10 ms.

Tijekom analize latencije vala P300 neciljanog podražaja također je dokazana statistički značajna razlika kod oboljelih od Parkinsonove bolesti naspram referentnih vrijednosti za zdravu populaciju. Medijan duljine latencije vala P300 neciljanog podražaja u ispitanika s Parkinsonovom bolesti iznosio je 345 ms (319-353), a referentni interval 300± 10 ms, kao i kod ciljanog podražaja.

Amplituda je izražena opisno i to kao: normalna, niža, niska i vrlo niska. Od 21 ispitanika oboljelog od Parkinsonove bolesti, njih 18 je imalo patološke vrijednosti vala P300 ciljanog podražaja, a njih 20 patološku amplitudu vala P300 neciljanog podražaja.

Dokazana je i povezanost latencije i amplitude vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja s životnom dobi bolesnika kao i s duljinom trajanja bolesti. Prikazano je da postoji statistički značajna pozitivna korelacija latencije vala P300 neciljanog podražaja s duljinom trajanja bolesti, tj. da osobe koje duže boluju od Parkinsonove bolesti imaju veće vrijednosti latencije neciljanog podražaja što je u skladu s rezultatima nekih prethodnih studija (23). Također je dokazano postojanje statistički značajne negativne korelacije amplitude vala P300 neciljanog podražaja sa životnom dobi bolesnika odnosno, što je osoba starija to je amplituda niža.

Glavni nedostatak ovog istraživanja je mali broj ispitanika, ali obzirom da je kriterij uključenja bio isključivo dijagnosticirana Parkinsonova bolest, a ne parkinsonizam druge etiologije, uzorak ispitanika nije bilo moguće povećati.

Da promjene vala P300 zaista postoje u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti osim ovog istraživanja potvrđuju i druge studije pa su promjene vala P300 opisane u radovima Matsui i suradnici (24), Solís-Vivanco i suradnici (4), Koberskaia i suradnici (20), Raudino i suradnici (25), Philipova i suradnici (26), Jiang i suradnici (27). Svi ovi radovi pokazuju da osobe oboljele od Parkinsonove bolesti imaju promjene u vidu produljenja latencije i sniženja amplitude vala P300 što govori u prilog kognitivnim poremećajima koji se pojavljuju kao sastavni dio ove bolesti.

Dakle, latencija i amplituda su dva glavna neurofiziološka biljega kognitivnih funkcija. Snižena amplituda govori u prilog poremećaja u aktivnosti nekih centara kao što je frontalni i parijetalni korteks, temporomezijalni korteks ili talamus. Također, snižena amplituda može ukazivati na vremensko raspršenje obrade informacija. S druge strane, latencija je koristan i pouzdan pokazatelj brzine obrade informacija u mozgu što znači da produljena latencija govori u prilog produljenom vremenu obrade informacija. Da bi se postavila dijagnoza kognitivnih disfunkcija, dovoljno je da je jedan od parametara patološki, ili snižena amplituda vala P300 i/ili produljena latencija vala P300. S obzirom na iznesene činjenice i na statistički značajnu razliku kako amplitude, tako i latencije ciljanog i neciljanog podražaja kod ispitanika u usporedbi s referentnim vrijednostima za zdravu populaciju, možemo zaključiti da osobe oboljele od Parkinsonove bolesti imaju izmjenjen val P300. Kako ovo promjene ukazuju na postojanje kognitivnih disfunkcija jasno je da osobe oboljele od Parkinsonove bolesti osim motornih imaju visoku učestlost kognitivnih poremećaja.

Uzevši sve u obzir, jasna je važnost ovih neurofizioloških biljega kao najranijih pokazatelja poremećaja kognitivne funkcije. Osim što su bitni za rano prepoznavanje neuroloških zbivanja, važni su i u procesu planiranja terapeutskih i rehabilitacijskih intervencija. Sam postupak je osobito jednostavan, ali i neinvazivan, zbog čega se nameće kao dragocjeno pomagalo pri postavljanju dijagnoze i potpora u objektivizaciji kognitivnih disfunkcija u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti.

6. ZAKLJUČAK

Iz ovog istraživanja proistječu sljedeći zaključci:

1. Latencija vala P300 ciljanog podražaja produljena je u bolesnika s Parkinsonovom bolesti.

2. Amplituda vala P300 ciljanog podražaja snižena je u bolesnika s Parkinsonovom bolesti.

3. Latencija vala P300 neciljanog podražaja produljena je u bolesnika s Parkinsonovom bolesti.

4. Amplituda vala P300 neciljanog podražaja snižena je u bolesnika s Parkinsonovom bolesti.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Kapoor S, Bourdoumis A, Mambu, L, Barua J. Effective management of lower urinary tract dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. International Journal of Urology. 2013;20:79-84.
2. http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/diskinezije-i-bolesti-malog-mozga/parkinsonova-bolest
3. Brinar V. Poremećaji pokreta. U: Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 272-278.
4. Solís-Vivanco R, Rodríguez-Violante M, Rodríguez-Agudelo Y, Schilmann A, Rodríguez-Ortiz U, Ricardo-Garcell J. The P3a wave: A reliable neurophysiological measure of Parkinson's disease duration and severity. Clin Neurophysiol. 2015;126:2142-2149.
5. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, i sur. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. J Neurol. 2013;260:2701-2714.
6. RHS Mindham, TA Hughes. Cognitive impairment in Parkinson's disease. Int Rev Psych. 2000;12:281-289.
7. Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. Mov Disord. 2007;22:358–366.
8. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain. 2007;130:1787-1798.
9. Williams-Gray CH Foltynie T, Lewis SJG, Barker RA. Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease: A Review of Pathophysiology and Therapeutic Options. CNS Drugs. 2006;20:477-505.
10. Park HE, Park IS, Oh YS, Yang DW, Lee KS, Choi HS, i sur. Subcortical whiter matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism. J Neurol Sci. 2015;353:44-48.
11. Stamenović J, Djurić S, Jolić M, Živadinović B, Djurić. Examination of cognitive functions in patients with Parkinson's disease. Med Biol. 2004;11:80-86.
12. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23:1043–1046.

13. Uytdenhoef P, Depauw Y, Cambier J, Blum S, Jacquy J. Cognitive evoked potentials in the diagnosis of senile dementia and dementia of Parkinson's disease: significance of multivariate analysis. Neurophysiol Clin. 1991;21:439-447.
14. Brinar V. Dijagnostički postupci u neurologiji. U: Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 151-153.
15. Butković Soldo S, Titlić M. Dijagnostičke metode u neurologiji. U: Butković Soldo S, Titlić M, Maras Šimunić M. Neurologija za visoku školu za medicinske sestre, fizioterapeute, inženjere radiologije. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2012. str. 7-14.
16. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. J Clin Neurophysiol. 1992;9:456-479.
17. Ivica N, Titlic M, Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. Acta Inform Med. 2013; 21:205-207.
18. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiology; 2007;118:2128–2148.
19. Titlic M, Mise NI, Pintaric I, Rogosic V, Vanjaka-Rogosic L, Mihalj M, i sur. The Event-related Potential P300 in Patients with Migraine. Acta Inform Med. 2015;23:339-342.
20. Koberskaia NN, Zenkov LR, Iakhno NN. Cognitive potential p300 in Parkinson disease. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2003;103:42-49.
21. Goodin D, Desmedt **J**, Maurer **K**, Nuwer M. IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994;91:18-20.
22. Jasper HA. The ten-twenty system of the International Federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1958;10:371-375.
23. Stanzione P, Semprini R, Pierantozzi M, Santilli AM, Fadda L, Traversa R, i sur. Age and stage dependency of P300 latency alterations in non demented Parkinson's disease patients without therapy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998;108:80-91.
24. Matsu H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Udaka F. Auditory event related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13:394-398.
25. Raudino F, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1997;37:409-413.
26. Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgiev D. Event-related potentials in parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. Int J Psychophysiol. 1997;27:69-78.

27. Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R, Nakano Y, Nakamura S. Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. Physiol Behav. 2000;68:741-747.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Dokazati postoje li statistički značajne razlike u duljini latencije vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja i amplitudi vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja između ispitanika oboljelih od Parkinsonove bolesti u usporedbi s referentnim vrijednostima za zdravu populaciju.

ISPITANICI I METODE: Studija je dizajnirana kao presječno istraživanje. Provedena je u Referentnom centru za evocirane potencijale ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Klinici za neurologiju KBC-a Split. . Podatci su prikupljani u vremenu od 1. svibnja 2015. godine zaključno s 1. siječnja 2016. godine. U ispitivanje je uključen 21 ispitanik obolio od Parkinsonove bolesti. Nakon pregleda medicinske dokumentacije te analize kriterija uključenja i isključenja, ispitanici su na jednak način podvrgnuti ispitivanju slušnog kognitivnog potencijala (val P300) nakon čega su dobiveni rezultati analizirani i uspoređivani s referentnim vrijedostima za zdravu populaciju.

REZULTATI: Dokazali smo statistički značajnu razliku medijana duljine latencije vala P300 ciljanog podražaja između ispitanika oboljelih od Parkinsonove bolesti i referentnih vrijednosti za zdravu populaciju. Medijan duljine latencije vala P300 ciljanog podražaja u ispitanika s Parkinsonovom bolesti bio je 314.76 ms (299-326) dok je kao referentni interval uzeta vrijednost od 300± 10 ms. Također smo dokazali statistički značajnu razliku medijana duljine latencije vala P300 neciljanog podražaja. Medijan duljine latencije vala P300 neciljanog podražaja u ispitanika s Parkinsonovom bolesti iznosio je 345 ms (319-353), a referentni interval 300± 10 ms, kao i kod ciljanog podražaja. Analizirajući amplitudu vala P300 ciljanog podražaja kod ispitanika oboljelih od Parkinsonove bolesti od 21 ispitanika njih 18 je imalo patološke vrijednosti. Što se tiče amplitude vala P300 neciljanog podražaja, od 21 ispitanika, 20 njih je imalo patološki nalaz amplitude neciljanog podražaja.

ZAKLJUČCI: Bolesnici oboljeli od Parkinsonove bolesti imaju produljenu latenciju vala P300 kako ciljanog tako i neciljanog podražaja u odnosu na referentne vrijednosti za zdravu populaciju. Osim produljene latencije imaju i sniženu amplituda vala P300 ciljanog i neciljanog podražaja u usporedbi s referentnim intervalom zdrave populacije.

9. SUMMARY

P300 WAVE CHANGES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

OBJECTIVES: Show whether there is a statistically significant difference in length of the P300 wave latency of targeted and untargeted stimulus and statistically significant difference in the P300 wave amplitude of targeted and untargeted stimulus between group of patients with Parkinson's disease compared to reference value for healthy population.

PATIENTS AND METHODES: The study was designed as a cross-sectional study. Conducted at the Reference Centre for evoked potentials Ministry of Health of the Republic of Croatia, Department of Neurology, University Hospital Split. Data were collected in the period from May 1st 2015. until January 1st 2016. The study included 21 patient suffering from Parkinson's disease. After reviewing the medical records and analyzes the inclusion and exclusion criteria, patients were subjected to the same procedure examining auditory cognitive potentials (P300 wave) and the results were analyzed and compared to reference value for healthy population.

RESULTS: We demonstrate a statistically significant difference in the median length of the P300 wave latency of target stimulus between group of patients with Parkinson's disease compared to reference value for healthy population. The median length of the P300 wave latency of target stimulus in patients with Parkinson's disease was 314.76 ms (299-326) until as the reference value for healthy population was taken value of 300± 10 ms. We have olso shown that there is a statistically significant difference of the median length of the P300 wave latency of untargeted stimulus. The median length of the P300 wave latency of untargeted stimulus in patients with Parkinson's disease was 345 ms (319-353) and reference value for healthy population was 300± 10 ms just like one in the P300 wave latency of target stimulus. By analyzing the P300 wave amplitude of target stimulus in the group of patients suffering from Parkinson's diseas of 21 patient, 18 had abnormal findings. Regarding the P300 wave amplitude of untargeted stimulus, of 21 patient, 20 of them had abnormal findings.

CONCLUSIONS: Patients suffering from Parkinson's disease have prolonged the P300 wave latency both of targeted and untargeted stimulus compared to reference value for healthy population. Except for prolonged latency, they have reduced the P300 wave amplitude of targeted and untargeted stimulus compared to reference value for healthy population.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Kristina Tokić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 04. travnja 1991. godine, Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Osječka 38, 21000 Split, Hrvatska

TELEFON: +385915810668

E-ADRESA: kristina.tokic.st@gmail.com

OBRAZOVANJE

1998. – 2006. Osnovna škola „Manuš“, Split, Republika Hrvatska

2006. – 2010. I. Gimnazija, Split, Republika Hrvatska

2010. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine, Republika Hrvatska

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivno poznavanje talijanskog jezika

Pasivno poznavanje ruskog jezika

Pasivno poznavanje njemačkog jezika

Pasivno poznavanje španjolskog jezika