

Uniwersytet Gdański
Wydział Nauk Społecznych

Paulina Golińska

**Objawy charakterystyczne dla zaburzeń pracy płatów czołowych
w przebiegu choroby Parkinsona oraz ich konsekwencje
dla opiekunów osób chorych**

Rozprawa doktorska przygotowana pod kierunkiem
prof. dr hab. Marioli Bidzan
oraz promotorki pomocniczej dr hab. Łucji Bieleninik, prof. UG

Gdańsk, 2023

Serdecznie dziękuję za superwizję i pomoc promotorkom, które chętnie udzielały wsparcia na każdym etapie powstawania pracy. Dziękuję także zaangażowanym lekarzom, odpowiedzialnym za przeprowadzenie badania neurologicznego oraz pomoc przy rekrutacji pacjentów.

Abstrakt

Cel badania: Do celów badania należało: ocena funkcjonowania przedniego systemu uwagowego (energetyzacji, monitoringu, nastawienia na zadanie) u osób z chorobą Parkinsona w trzech podgrupach: (1) u chorych w normie poznawczej (PD w normie), (2) w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (PD-MCI) oraz (3) z lekką demencją (PDD); weryfikacja wzajemnych zależności pomiędzy zaburzeniami energetyzacji a apatią oraz nasilenia apatii w zależności od statusu poznawczego chorego; ocena korelatów anozognozji i nasilenia anozognozji w zależności od statusu poznawczego chorego; weryfikacja związku podtypu zaburzeń poznawczych o charakterze łagodnych zaburzeń poznawczych (zaburzenia wykonawcze vs pozostałe) ze sprawnością przedniego systemu uwagowego oraz nasileniem objawów apatii i anozognozji oraz ocena związku pomiędzy obniżonym funkcjonowaniem przedniego systemu uwagowego, zaburzeń poznawczych, apatią, anozognozą a zdrowiem psychicznym i jakością życia opiekunów nieformalnych osób z chorobą Parkinsona.

Metodologia badań własnych: Badanie miało charakter przekrojowy z dwoma etapami – badania neurologicznego i neuropsychologicznego. Rekrutacja do badania trwała od lutego 2020 roku do kwietnia 2023, a zbieranie danych zostało zakończone w maju 2023. Do pomiaru zmiennych użyto następujących narzędzi badawczych: kwestionariusz UPDRS w przypadku badania neurologicznego, w badaniu neuropsychologicznym baterię pomiarów czasów reakcji ROBBIA, klasyczne testy neuropsychologiczne oraz metody kwestionariuszowe służące do weryfikacji anozognozji, apatii, a także funkcjonowania opiekunów. Na podstawie wyników uzyskanych w diagnozie neuropsychologicznej pacjenci byli dzieleni na trzy grupy - w normie poznawczej, z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz z lekką demencją. Rezultaty osiągnięte przez trzy grupy były zestawiane z wynikami grupy porównawczej, a następnie korelowane z jakością życia i poczuciem obciążenia opiekunów.

Wyniki: Spośród 123 zrekrutowanych osób, w ostatecznej analizie wzięto pod uwagę 96 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (45 z PD w normie, 39 z PD-MCI, 12 - PDD) wraz z opiekunami oraz 46 bez diagnozy idiopatycznej choroby Parkinsona. Zaburzenie energetyzacji występuje powszechnie u chorych z różnym statusem poznawczym. Obniżony monitoring i nastawienie na zadanie obserwowano w przypadku chorych z lekką demencją. Rezultaty weryfikujące wzajemne zależności pomiędzy zaburzeniami energetyzacji a nasileniem apatii mogą sugerować związki zaburzeń inicjowania i apatii. Nie zaobserwowano różnic w zakresie nasilenia apatii w zależności od poziomu funkcjonowania poznawczego chorego. Osoby z zaburzeniami wykonawczymi wykazują tendencję do bardziej ograniczonego wglądu w swoje trudności wykonawcze. Obserwuje się istotne zależności pomiędzy nasileniem poczucia obciążenia opiekuna a spowolnieniem psychoruchowym, apatią i anozognozą chorego.

Wnioski: Podział ze względu na funkcjonowanie poznawcze ujawnia dynamikę zmian objawów charakterystycznych dla płatów czołowych w przebiegu choroby Parkinsona. Osoby z lekką demencją są najbardziej narażone na zaburzenia przedniego systemu uwagowego. Kolejne badania powinny zostać przeprowadzone na liczniejszej próbie oraz kontynuować wątek potencjalnych związków apatii i zaburzeń energetyzacji.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, płaty czołowe, zaburzenia uwagi, apatia, anozognoza

Abstract

Aim: The purposes of the study were: verification of the anterior attentional system functioning (energization, monitoring, task-setting) in people with Parkinson's disease divided into three groups: (1) without cognitive problems, (2) with mild cognitive impairment, (3) with mild dementia; assessing the relationships between energization impairment and apathy; assessing anosognosia correlates; verification of associations between subtypes of mild cognitive impairment (executive impairment vs others) and anterior attentional system functioning as well as the level of apathy and anosognosia; assessing of relationship between anterior attentional system, anosognosia, apathy and feeling of burden and quality of life in Parkinson's disease patients' caregivers.

Methods: This cross-sectional research were divided into two stages – neurological and neuropsychological assessment. Recruitment for the study lasted from February 2020 until April 2023. Data collection was completed in May 2023. The following research tools were used: UPDRS questionnaire in neurological assessment; ROBBIA reaction times measurement, neuropsychological tests, anosognosia and apathy questionnaires during neuropsychological diagnosis, as well as tests measuring caregivers' functioning. Based on the results obtained in the neuropsychological diagnosis patients were divided into three groups: (1) without cognitive problems, (2) with mild cognitive impairment, (3) with mild dementia. The results obtained by the three groups of patients were compared with comparison group's outcomes, and then correlated with quality of life and caregivers' burden.

Results: Out of 123 enrolled patients with Parkinson's disease, 96 patients (45 without cognitive problems, 39 with mild cognitive disorders, 12 with mild dementia) with their caregivers and 46 healthy controls were included to the final analysis. Energization decline is common in patients with PD regardless of their cognitive status. Monitoring and task-setting disorders were observed in patients with mild dementia. Results of intercorrelations between

energization disorders and apathy may suggest some association between initiation decline and apathy. There were no differences in the severity of apathy in patients with different cognitive status. People with executive disorders tend to have more limited insight into their executive difficulties. Significant relationships are observed between caregiver's burden and care recipients' psychomotor slowness, apathy and anosognosia.

Conclusions: The division due to cognitive functioning reveals the dynamics of changes in symptoms related to frontal lobes degeneration in Parkinson's disease. Patients with mild dementia are most at risk of developing disruptions in the anterior attentional system. Further research should be conducted on the large sample and continue the topic of possible relationships between apathy and energization impairment.

Key words: Parkinson's disease, frontal lobes, attention disorders, apathy, anosognosia

Spis treści

WPROWADZENIE	10
ROZDZIAŁ I - HETEROGENICZNOŚĆ OBJAWÓW W CHOROBY PARKINSONA	12
1.1. EPIDEMIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA	12
1.2. PROCES DIAGNOSTYCZNY	14
1.3. OBJAWY RUCHOWE	17
1.4. OBJAWY AUTONOMICZNE.....	19
1.5. OBJAWY NEUROPSYCHIATRYCZNE	20
1.6. OBJAWY POZNAWCZE.....	23
1.7. LECZENIE	28
ROZDZIAŁ II – WYBRANE OBJAWY ZWIĄZANE Z ZABURZENIAMI PRACY PŁATÓW CZOŁOWYCH	32
2.1. PRZYCZYNY ZABURZEŃ PRACY PŁATÓW CZOŁOWYCH W CHOROBY PARKINSONA	32
2.2. ZABURZENIA FUNKCJI WYKONAWCZYCH	34
2.2.1. <i>Heterogeniczność trudności wykonawczych</i>	34
2.2.2. <i>Konsekwencje i korelaty zaburzeń wykonawczych</i>	36
2.3. APATIA.....	38
2.3.1. <i>Różnorodność definicji apatii</i>	38
2.3.2. <i>Neuromarkery apatii</i>	45
2.3.3. <i>Leczenie apatii</i>	48
2.4. PRZEDNI SYSTEM UWAGOWY	49
2.4.1. <i>Energetyzacja, monitoring oraz nastawienie na zadanie</i>	49
2.4.2. <i>Energetyzacja a system aktywacji tworzącego siatkowatego</i>	55
2.4.3. <i>Zaburzenia energetyzacji a apatia</i>	56
2.5. ANOZOGNOZJA	57
ROZDZIAŁ III - OBCIĄŻENIE I JAKOŚĆ ŻYCIA OPIEKUNÓW OSÓB Z CHOROBY PARKINSONA	62
3.1. PROBLEMATYKA OBCIĄŻENIA OPIEKUNÓW	62
3.2. ROZPOWSZECHNIENIE ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH WŚRÓD OPIEKUNÓW.....	63
3.3. PREDYKTORY POCZUCIA OBCIĄŻENIA OPIEKUNÓW	64
3.3.1. <i>Objawy ruchowe</i>	65
3.3.2. <i>Zaburzenia poznawcze</i>	67
3.3.3. <i>Zmienne socjodemograficzne</i>	69
3.3.4. <i>Zasoby opiekunów</i>	69
3.3.5. <i>Wsparcie społeczne</i>	70
3.3.6. <i>Czynniki specyficzne dla choroby Parkinsona</i>	71
3.4. KONSEKWENCJE POCZUCIA OBCIĄŻENIA	72
3.5. SPOSOBY ODDZIAŁYWAŃ REDUKUJĄCYCH POCZUCIE OBCIĄŻENIA OPIEKUNÓW	76
ROZDZIAŁ - IV METODOLOGIA BADAŃ WŁASNYCH	81
4.1. MOTYWACJA DO PODJĘCIA BADAŃ	81
4.2. CELE PRACY	82
4.3. PYTANIA I HIPOTEZY BADAWCZE	83
4.4. PROJEKT BADAWCZY.....	89
4.5. OSOBY BADANE.....	90
4.5.1. <i>Uczestnicy z grupy klinicznej</i>	90
4.5.2. <i>Opiekunowie</i>	91
4.5.3. <i>Uczestnicy z grupy porównawczej</i>	91
4.6. PROCEDURA BADANIA	92
4.6.1. <i>Uczestnicy z grupy klinicznej</i>	92
4.6.2. <i>Opiekunowie</i>	95
4.6.3. <i>Uczestnicy z grupy porównawczej</i>	95
4.7. METODY POMIARU	96
4.8. METODY STATYSTYCZNE	108
ROZDZIAŁ V – WYNIKI	111

5.1. CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA I KLINICZNA OSÓB BADANYCH W PODZIALE NA GRUPY	111
5.2. ENERGETYZACJA	114
5.2.1. Różnice w czasach reakcji pomiędzy grupami we wszystkich 4 próbach.....	114
5.2.2. Różnice w czasach reakcji pomiędzy próbami w obrębie poszczególnych grup	119
5.2.3. Analiza eksploracyjna zaburzeń energetyzacji wśród chorych	123
5.2.4. Łagodne zaburzenia poznawcze (PD-MCI) o profilu zaburzeń wykonawczych i innym niż wykonawczy a zaburzenia energetyzacji	124
5.3. MONITORING	130
5.3.1. Błędy w próbach	130
5.3.2. Krótkie vs długie ISI	130
5.4. NASTAWIENIE NA ZADANIE	133
5.5. APATIA	136
5.5.1. Nasilenie objawów apatii w zależności od zaburzeń poznawczych.....	136
5.5.2. Nasilenie apatii a system energetyzacji.....	139
5.5.3. Nasilenie apatii a łagodne zaburzenia poznawcze o typie wykonawczym i nie wykonawczym	141
5.6. ANOZOGNOZJA	142
5.6.1. Nasilenie objawów anozognozji u chorych z różnym nasileniem zaburzeń poznawczych	142
5.6.3. Anozognozja a łagodne zaburzenia o typie wykonawczym i nie wykonawczym	145
5.7. FUNKCJONOWANIE OPIEKUNÓW	147
ROZDZIAŁ VI – DYSKUSJA WYNIKÓW	151
6.1. PRZEDNI SYSTEM UWAGOWY W PRZEBIEGU CHOROBY PARKINSONA	151
6.1.1. Energetyzacja	151
6.1.2. Monitoring.....	161
6.1.3. Nastawienie na zadanie.....	164
6.1.4. Procesy uwagowe a wykonawcze w przebiegu choroby Parkinsona	167
6.2. APATIA	168
6.3. ANOZOGNOZJA	172
6.4. FUNKCJONOWANIE OPIEKUNÓW	174
6.5. MOCNE STRONY BADANIA	178
6.6. OGRANICZENIA BADANIA	180
6.7. GŁÓWNE WNIOSKI	182
6.8. DALSZE KIERUNKI BADAŃ	183
LITERATURA	185
SPIS ZAŁĄCZNIKÓW	234
SPIS TABEL.....	235
SPIS RYSUNKÓW	236

Wprowadzenie

Niniejsza praca jest poświęcona chorobie Parkinsona, która stanowi znakomity punkt wyjścia do badań zależności pomiędzy objawami związanymi z zaburzeniami pracy płatów czołowych: apatii, zaburzeń funkcji wykonawczych oraz anozognozji. Chociaż prezentowany projekt skupia się na chorobie Parkinsona (docelowa grupa badana), warto zaznaczyć, że objawy występujące w tym schorzeniu są niespecyficzne, a więc ich obecność stwierdza się w przebiegu różnych zaburzeń, takich jak inne choroby neurodegeneracyjne, np. otępienie o typie Alzheimerowskim, w zaburzeniach psychicznych, czy u osób po urazach mózgu. Celem projektu jest także zrozumienie wzajemnych zależności pomiędzy tymi symptomami może przybliżyć nas do zrozumienia podstawowych mechanizmów neuropsychologicznych leżących u podłoża wielu chorób, w których powszechnie występuje apatia i anozognozja.

W rozdziałach teoretycznych opisana zostanie różnorodność objawów choroby Parkinsona, symptomy związane z zaburzeniami pracy płatów czołowych, w tym teoria Donalda Stussa dotycząca przedniego systemu uwagowego oraz perspektywa opiekunów jako osób potencjalnie obciążonych opieką. Wstęp podsumowujący dotychczasowe wyniki badań, na podstawie których sformułowano hipotezy pracy badawczej, ma służyć lepszemu zrozumieniu przyjętej metodologii badań. W części empirycznej opisano wykorzystane metody badawcze oraz przedstawiono schemat badań, a także zaprezentowano wyniki, które następnie omówiono w dyskusji. Projekt doktorski ma charakter interdyscyplinarny i wymagał współpracy z lekarzami neurologami. Projekt jest badaniem obserwacyjnym i składał się z dwóch etapów: badania neurologicznego oraz neuropsychologicznego. Diagnostyka neuropsychologiczna obejmowała badanie kwestionariuszowe, badanie neuropsychologiczne z wykorzystaniem standardowych testów neuropsychologicznych oraz testy eksperymentalne pomiaru czasów reakcji według metodologii Donalda Stussa i współpracowników, zaadaptowanej do potrzeb osób z chorobą Parkinsona. Projekt został zrealizowany dzięki

wsparciu finansowemu Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu **Preludium 17 (nr projektu: 2019/33/N/HS6/00173)**.

Rozdział I - Heterogeniczność objawów w chorobie Parkinsona

W rozdziale I przedstawiono dane dotyczące epidemiologii oraz wyjaśniono etiopatogenezę choroby. Opisano przebieg procesu diagnostycznego oraz różne typy objawów choroby Parkinsona: ruchowe, autonomiczne, neuropsychiatryczne oraz poznawcze. Różne symptomy, które mogą, ale nie muszą pojawić się u indywidualnego pacjenta są źródłem heterogeniczności profilów chorobowych. Z tego względu aktualnie odchodzi się od spostrzegania choroby Parkinsona jako zaburzenia wyłącznie ruchowego i uwzględnia się szeroki wachlarz potencjalnych objawów współtowarzyszących, w tym zaburzeń psychicznych. Na koniec rozdziału przedstawiono możliwości leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego.

1.1. Epidemiologia i etiopatogeneza

Choroba Parkinsona to choroba neurodegeneracyjna układu pozapiramidowego, charakteryzująca się występowaniem objawów motorycznych, wegetatywnych, neuropsychiatrycznych i poznawczych (Kalia & Lang, 2015). Choroby neurodegeneracyjne stanowią istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego na całym świecie. Szacuje się, że do roku 2040 liczba osób, u których zostanie postawione rozpoznanie choroby Parkinsona, ulegnie podwojeniu (z 6,9 milionów na 14,2 milionów) (Dorsey & Bloem, 2018). Przeciętna częstość występowania choroby w populacji osób w wieku powyżej 65 lat wynosi 1,8 (na 100 osób), natomiast w wieku od 85 do 89 lat 2,6 (na 100 osób) (de Rijk i in., 2000). Szacuje się, że w Polsce co roku zostaje zdiagnozowanych około 8 tysięcy nowych pacjentów, a całkowita liczba chorych wynosi około 70 tysięcy (Sławek i in., 2006). Dzięki postępowi medycyny i poprawie opieki wydłużył się średni czas życia chorych. Około 25% z nich żyje dłużej niż 20 lat od momentu postawienia rozpoznania (Bogucki i in., 2014).

Bezpośrednią przyczyną choroby jest utrata dopaminy w istocie czarnej, przy czym zauważalne symptomy pojawiają się zazwyczaj dopiero przy znacznym niedoborze tego neurotransmitera (na poziomie 70% - 80%) (Bezard i in., 2003). Biorąc pod uwagę różnorodność potencjalnych objawów, aktualnie odchodzi się od definicji klasyfikujących chorobę Parkinsona jako schorzenia wyłącznie ruchowego. Przebieg choroby i problemy zdrowotne mogą być bardzo zindywidualizowane. Choroba Parkinsona ujawnia się najczęściej po ukończeniu 50 roku życia, ale znane są też warianty o wczesnym (przed 49 rokiem życia) i późnym (po 70 roku życia) początku (Mehanna & Jankovic, 2019; Schirinzi i in., 2020; Špica i in., 2013).

Jednoznaczna etiologia choroby nie została do tej pory określona. Podkreśla się kompilację czynników środowiskowych i genetycznych, które mogą oddziaływać na podstawowe procesy komórkowe. Za najważniejsze czynniki środowiskowe uznaje się: poziom industrializacji środowiska, czystość wody, toksyny pochodzenia roślinnego, infekcje bakteryjne i wirusowe, a także ekspozycję na rozpuszczalniki organiczne (Schapira & Jenner, 2011). Do istotnych czynników biologicznych zalicza się stres oksydacyjny (ze względu na podatność komórek dopaminergicznych na degenerację), dysfunkcje mitochondrialne (m.in. mutacje PINK I oraz LRRK2), pojawienie się patologicznych ciał Lewy'ego oraz reaktywnego mikrogleju (Schapira & Jenner, 2011). Ciała Lewy'ego to nieprawidłowe agregaty białek, które mogą lokalizować się w obrębie ciał komórek nerwowych w obszarze korowym i limbicznym (Ross & Poirier, 2005). Do tej pory wyróżniono około 20 konkretnych genów związanych z chorobą, choć większość z nich związana jest z wczesnym początkiem lub nietypową kompilacją objawów. Jak zaznacza Blauwendraat (2020) w pracy przeglądowej dotyczącej genetycznych uwarunkowań choroby Parkinsona, dotychczasowe doniesienia stanowią jedynie wstęp do kolejnych badań, które są niezbędne dla zrozumienia złożonych mechanizmów choroby. Do tej pory w analizie asocjacyjnej całego genomu zidentyfikowano

około 90 niezależnych wariantów związanych z ryzykiem wystąpienia choroby. Około 15% chorych ma pozytywny wywiad rodzinny, a u od 5% do 10% stwierdza się dziedziczenie mendelowskie (Deng i in., 2018). Przez lata odkrywano coraz większą liczbę loci związanych z parkinsonizmem rodzinnym (PARK1-PARK11). Spośród nich zidentyfikowano 7 genów, 4 powodujące autosomalny dominujący parkinsonizm (alfa-synukleina, UCHL1, NURR1, LRRK2) oraz trzy odpowiedzialne za chorobę autosomalną recesywną (DJ1, PINK1, parkin) (Bonifati i in., 2004). Testy genetyczne najczęściej występujących mutacji (LRRK2 oraz PARK2) są dostępne w Polsce (Sławek, 2014).

1.2. Proces diagnostyczny

Rozpoznanie choroby leży w zakresie kompetencji lekarza neurologa. W Polsce wybrani lekarze neuropatolodzy specjalizują się w diagnostyce zaburzeń ruchowych, w tym choroby Parkinsona. Wąska specjalizacja pozwala uzyskać 98% skuteczność rozpoznań i ograniczyć pomyłki diagnostyczne. Badania kliniczno-patologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i Kanadzie sugerują, że nawet około 25% pacjentów jest błędnie diagnozowanych (Rajput i in., 1991; Tolosa i in., 2006). Dokładność diagnostyczna zależy także od różnorodności zastosowanych badań. Zaleca się, by oprócz badań fizykalnych i badań neuroobrazowych wykonywać badania genetyczne, testy reaktywności na lewodopę, badania neurofizjologiczne, funkcji autonomicznych oraz węchowych (Tolosa i in., 2006). Kryteria diagnostyczne obejmują tzw. **objawy osiowe**, a więc niezbędne do postawienia diagnozy oraz **objawy dodatkowe**, wspomagające rozpoznanie (Tabela 1). Podczas procesu diagnostycznego należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny obserwowanych zaburzeń. Idiopatyczna choroba Parkinsona należy do szerszego spektrum objawów zwanych parkinsonizmem. W przypadku parkinsonizmu innego niż choroba Parkinsona u chorych również stwierdza się zaburzenia ruchowe, jednak przyczyny i inne objawy tych schorzeń mogą być różne. Do

najważniejszych przyczyn parkinsonizmu, które różnicuje się z chorobą Parkinsona należą: tzw. parkinsonizmy atypowe (postępujące porażenie ponadjądrowe, zanik wieloukładowy, zwyrodnienie korowo-podstawne, otępienie z ciałami Lewy’ego), choroby genetyczne i metaboliczne (m.in. choroba Wilsona, otępienie czołowo-skroniowe związane z chromosomem 17 czy neurodegeneracja z gromadzeniem żelaza), parkinsonizm objawowy (m.in. polekowy, toksyczny, pourazowy, naczyniowy, spowodowany chorobami tarczycy i przytarczyc, w przebiegu wodogłowia itd.).

Tabela 1

Objawy osiowe i dodatkowe w przebiegu choroby Parkinsona

Objawy osiowe	Objawy dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"> • bradykineza, czyli spowolnienie ruchowe; <p>Dodatkowo, co najmniej jeden z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drżenie spoczynkowe; • sztywność mięśniowa; • zaburzenia postawy 	<ul style="list-style-type: none"> • jednostronny początek; • drżenie o charakterze spoczynkowym; • zmniejszanie się nasilenia objawów po lewodopie; • występowanie dyskinez po lewodopie; • dobra odpowiedź na lewodopę przez co najmniej 5 lat

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Boguckiego i in. (2014)

Na tej podstawie oprócz kryteriów włączenia opracowano **kryteria wykluczające** (Hughes i in., 1992), do których należą: potwierdzone zapalenie mózgu, wodogłowie normotensyjne, rozpoznany guz mózgu, nawracające udary i powtarzające się urazy, leczenie neuroleptykami, wczesne pojawienie się otępienia, występowanie patologicznego objawu Babińskiego, zaburzeń mózdkowych oraz gałkoruchowych. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 uwzględnia chorobę Parkinsona pod kodem G20 (World Health Organization, 1993), natomiast ICD-11 pod kodem 8A00.0 (World Health Organization, 2022) w podziale na: sporadyczną chorobę Parkinsona (8A00.00), wersję

rodzinną (8A00.01), inny specyficzny podtypy choroby (8A00.0Y) oraz typ niespecyficzny (8A00.0Z).

Diagnoza idiopatycznej choroby Parkinsona powinna mieć zawsze charakter diagnozy różnicowej. Zespół parkinsonowski może mieć charakter wtórny do innych problemów zdrowotnych, np. poudarowy, poinfekcyjny, polekowy, toksyczny, w wyniku zaburzeń endokrynologicznych, encefalopatii wątrobowej czy wodogłowia normotensyjnego. Po wykluczeniu tzw. parkinsonizmu objawowego (wtórnego) oraz ewentualnych zwyrodnień metabolicznych, dziedzicznych (np. choroby Wilsona, neurodegeneracji z gromadzeniem żelaza) i parkinsonizmu atypowego, można założyć, że prawdopodobnie pacjent choruje na idiopatyczną chorobę Parkinsona. Warto zauważyć, że klasyfikacje diagnostyczne wkrótce mogą ulec zmianie, jako konsensus toczącej się dyskusji na temat podstawowego patomechanizmu leżącego u podstaw choroby Parkinsona oraz parkinsonizmów atypowych (kontrowersje dotycząca głównie obecności ciał Lewy'ego) (Menšíková i in., 2022). Diagnoza zazwyczaj jest stawiana na podstawie wyników badań neurologicznych oraz wywiadu dotyczącego historii ewentualnych objawów prodromalnych (zwiastujących chorobę). W przypadku niejednoznacznego obrazu klinicznego sugeruje się wykonanie dodatkowego badania neuroobrazowego: tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów DatSPECT (z iniekcją ioflupane I 123), umożliwiającą ocenę jakości komórek nerwowych w okolicy prążkowania (Armstrong & Okun, 2020). Oprócz standardowych kryteriów diagnostycznych stosowane są uszczegółowione wytyczne zaproponowane przez The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (UK PD Brain Bank Criteria), ułatwiające diagnostykę różnicową idiopatycznej choroby Parkinsona od atypowych zespołów parkinsonowskich, stanowiące tzw. złoty standard diagnostyczny (Hughes i in., 1992). Powyższy model diagnostyczny zakłada proces trzystopniowy. W pierwszym kroku diagnozuje się obecność zespołu parkinsonowskiego, następnie w kroku drugim sprawdzane

są kryteria wykluczające chorobę Parkinsona, w kroku trzecim uwzględnia się wspomagające prospektywne pozytywne kryteria choroby Parkinsona.

Idiopatyczna choroba Parkinsona również może występować w wielu wariantach, o różnym nasileniu symptomów i rokowaniach. Część chorych (około od 9% do 16% wszystkich osób zdiagnozowanych) cierpi na uogólnioną postać złośliwą, która charakteryzuje się wczesnym początkiem zarówno objawów ruchowych jak i neuropsychiatrycznych, słabą odpowiedzią na leczenie i szybszą progresją. U osób z wariantem łagodniejszym dominują zaburzenia ruchowe, stanowiących około od 49% do 53% wszystkich chorych, odpowiedź na leczenie jest dobra, a postęp choroby wolny. U pozostałych stwierdza się tzw. wariant pośredni – średniozaawansowany (Armstrong & Okun, 2020). Dodatkowo warto uwzględnić zindywidualizowany profil zaburzeń objawów autonomicznych i neuropsychiatrycznych, który dodatkowo pogłębia heterogeniczność fenotypową pacjentów.

Rola neuropsychologa w przypadku diagnostyki choroby Parkinsona jest różnorodna. Badanie neuropsychologiczne pozwala głównie na wykluczenie otępienia na bardzo wczesnym etapie choroby, które mogłoby sugerować rozpoznanie parkinsonizmu atypowego (nieidiopatycznego) (Wieczorek i in., 2013). Badanie neuropsychologiczne chorego jest także niezbędne w monitorowaniu postępów choroby i obiektywizacji skarg poznawczych. Ponadto w przypadku osób klasyfikowanych do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (ang. *Deep Brain Stimulation, DBS*), diagnoza neuropsychologiczna stanowi podstawowe badanie włączające/wykluczające (Kubu, 2018).

1.3. Objawy ruchowe

Podstawowym objawem choroby Parkinsona jest spowolnienie ruchowe, które może mieć charakter uogólniony, np. wolniejsze poruszanie się lub obejmujące przykładowo tylko jedną kończynę. Charakterystycznym objawem jest mikrografia, czyli zmniejszanie się

pisanych słów lub liter w trakcie pisania. Obserwuje się także niezgrabność ruchów i trudności w wykonywaniu ruchów precyzyjnych (Bogucki i in., 2014).

Kolejnym symptomem osiowym jest występowanie drżenia spoczynkowego, jednak jego nieobecność nie wyklucza choroby Parkinsona, ponieważ możliwe są dwa warianty: z dominującym drżeniem (około 70% chorych) bądź dominującą sztywnością (około 30% chorych). Drżenie spoczynkowe (nasila się w momencie spoczynku) jest różnicowane z drżeniem samoistnym. Może wystąpić także specyficzny objaw typu „kręcenie pigulek” (zmniejszające się w trakcie wykonywania ruchu), zazwyczaj o częstotliwości 3-7 Hz na sekundę, w częściach dystalnych kończyn (Sławek, 2014).

Sztywność mięśniowa może objawiać się bólami ciała, kończyn i kręgosłupa. W badaniu neurologicznym czasami obserwuje się objaw tzw. „rury ołowianej”, czyli dużego oporu przy wykonywaniu ruchu, czasami z objawami „koła zębatego” (przeskakiwanie ruchu w stawie) (Bogucki i in., 2014).

Ostatni osiowy objaw choroby Parkinsona to chwiejność postawy, nie wywołana innymi przyczynami, takimi jak zaburzenia przedsionkowe czy mózdkowe. Chód w chorobie Parkinsona jest charakterystyczny. Pacjent przyjmuje pochyloną postawę ciała. Kroki są powłóczące i krótkie. Mogą zdarzać się upadki i chwiejność ciała. Istotną cechą choroby Parkinsona jest asymetria objawów ruchowych, które dominują po lewej lub prawej stronie ciała. Choć z czasem może dojść do uogólnienia objawów, zazwyczaj i tak objawy są bardziej nasilone po jednej stronie (Bogucki i in., 2014).

Częstym objawem są również tak zwane zamrożenia chodu (ang. *freezing*), subiektywnie opisywane przez pacjentów jako zjawisko „przyklejania się stóp do podłogi”. Chociaż patofizjologia tego zjawiska jest nadal eksplorowana, do tej pory opisano wiele czynników wywołujących zamrożenia, m. in. stan „off”. Po raz pierwszy rozróżnienia na stan „on” i „off” dokonali 40 lat temu Marsden i Parkes (1976). Fazy „on” i „off” swoją

terminologią nawiązującą do gwałtownej zmiany, która polega na przejściu z dobrego funkcjonowania motorycznego do stanu bezruchu (Chou i in., 2018). Aktualnie termin „off” jest stosowany także do opisu chorych z wolniejszym tempem przechodzenia do stanu „wyłączenia”, co Marsden pierwotnie określał mianem zjawiska końca dawki (Chou i in., 2018; Marsden & Parkes, 1976). Kliniczne rozróżnianie stanu „on” i „off” bywa trudne – co ciekawe najnowsze badania wykazują możliwość skutecznej oceny (na poziomie 97% skuteczności) z zastosowaniem uczenia się maszynowego (Aich i in., 2020).

Należy także zaznaczyć, że około 10% nowo zdiagnozowanych osób doświadcza tzw. fluktuacji stanu motorycznego, a więc znacznych różnic w funkcjonowaniu. Szacuje się, że odsetek chorych skarżących się na fluktuacje rośnie wraz z czasem trwania choroby i po 4 - 6 latach po diagnozie dotyczy około 40% chorych (Chou i in., 2018). Fluktuacje obejmują zazwyczaj krótkotrwałe epizody zamrożenia oraz tzw. kinezji paradoksalnej, czyli wykonywaniu nieoczekiwanych ruchów w odpowiedzi na bodziec z zewnątrz (Quinn, 1998).

W miarę postępu choroby nasilają się objawy współtowarzyszące takie jak dyzartia, czyli niewłaściwa artykulacja (Pawlukowska i in., 2013).

1.4. Objawy autonomiczne

Objawy autonomiczne, neuropsychiatryczne oraz poznawcze stanowią ogólną grupę zaburzeń pozaruchowych w przebiegu choroby Parkinsona (Poewe, 2008). Do objawów autonomicznych należą: nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia połykania, zaparcia, opóźnione opróżnianie żołądkowe, niedociśnienie ortostatyczne, dysfunkcje układu moczowego oraz zaburzenia seksualne. Przyczyną zaburzeń autonomicznych są dysfunkcje ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, spowodowane obecnością ciał Lewy’ego w kluczowych ośrodkach regulacji autonomicznej, takich jak: jądra miejsca sinawego, jądra szwu, układ limbiczny (w skład, którego wchodzi podwzgórze), a także zwoje współczulne.

Dodatkowo zaburzenia autonomiczne może nasilać leczenie farmakologiczne lewodopą (Krygowska-Wajs, 2008).

Zaburzenia autonomiczne mogą być ważną wskazówką diagnostyczną i pojawiać się jeszcze przed zdiagnozowaniem choroby Parkinsona, w tak zwanej fazie przedklinicznej (Palma & Kaufmann, 2014). Do tego typu objawów zalicza się hiposmię (deteriorację węchu) oraz zaburzenia zachowania w fazie snu REM. Większość pacjentów opisuje zaburzenia autonomiczne jako obecne w momencie stawiania diagnozy, co sugeruje ich przydatność jako potencjalnych biomarkerów chorobowych ułatwiających szybsze stawianie rozpoznania. Istnieją dowody naukowe, że zaparcia, dysfunkcje układu moczowego, zaburzenia seksualne, zmniejszona odpowiedź chronotropowa serca po wysiłku fizycznym to część fenotypu fazy przedruchowej. Ich czułość i specyficzność nadal poddawana jest weryfikacji (Postuma i in., 2012). Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego występują głównie u chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby i obejmują niedociśnienie ortostatyczne – mogące objawiać się przymgleniami świadomości, poczuciem osłabienia oraz omdleniami – odwrócenie dobowego profilu ciśnienia tętniczego oraz obniżenie zmienności rytmu serca (Krygowska-Wajs, 2008).

1.5. Objawy neuropsychiatryczne

Najczęściej diagnozowanym zaburzeniem neuropsychiatrycznym w chorobie Parkinsona jest depresja. Wyniki systematycznego przeglądu, którego celem było oszacowanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wskazują, że ostatecznie problem dotyczy około 17% chorych o tzw. depresji dużej, czyli mniejszego odsetka chorych, niż pierwotnie się spodziewano (Reijnders i in., 2008). Depresję łagodną diagnozuje się przeciętnie u 22% pacjentów, natomiast dystymię u 13%. Rozpoznawanie depresji u osób z chorobą Parkinsona jest szczególnie trudne (w porównaniu do populacji ogólnej) ze względu na różnorodną

kompilację objawów współtowarzyszących, które mogą imitować depresję (Jasińska-Myga & Sławek, 2006). Istotne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej depresji i apatii (Kirsch-Darrow i in., 2006), przy czym apatia jest zaburzeniem motywacyjnym. Choć apatia nie jest objawem specyficznym dla choroby Parkinsona, jest w tej grupie chorych szczególnie rozpowszechniona. Szacuje się, że około 40% pacjentów z chorobą Parkinsona ma znamiona klinicznej apatii (den Brok i in., 2015), przy czym częściej diagnozuje się ją u osób w zaawansowanym stadium choroby (Pedersen i in., 2009; Pedersen i in., 2009). Jako jedna z podstawowych zmiennych uwzględnianych w opisywanym przeze mnie projekcie doktorskim, zostanie dokładnie opisana w rozdziale II. Diagnozę różnicową utrudnia częściowe nakładanie się objawów apatii i depresji (Pagonabarraga i in., 2015). Inne zaburzenia neuropsychiatryczne często diagnozowane w chorobie Parkinsona to zaburzenia lękowe, psychotyczne (najczęściej pojawiające jako konsekwencja zastosowanego leczenia) czy drażliwość (Kulisevsky i in., 2008). Badania dotyczące częstości występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych u chorych z Parkinsonem bez otępienia sugerują, że około 87% pacjentów deklaruje obecność co najmniej jednego objawu z grupy symptomów neuropsychiatrycznych (Kulisevsky i in., 2008).

Ponadto u części osób chorych może rozwinąć się zaburzenie kontroli impulsów, które obejmuje m. in. patologiczny hazard, hiperseksualność, patologiczne jedzenie, kupowanie, a także zbieractwo czy tzw. punding, czyli uporczywe powtarzanie tych samych czynności (Ceravolo i in., 2009). Zaburzenie kontroli impulsów definiuje się jako niezdolność powstrzymania impulsu i napędu do wykonania konkretnej czynności, która jest szkodliwa dla osoby chorej lub jej otoczenia (Evans i in., 2009). Cechą charakterystyczną jest towarzyszenie natarczywych myśli, a wykonywane czynności mogą mieć charakter impulsywny lub kompulsywny. Opisano powiązania pomiędzy przyjmowaną wysokością dawki agonistów dopaminowych a wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń kontroli impulsów. Do innych czynników ryzyka zalicza się: płeć męską, młody wiek zachorowania, predyktory

osobowościowe (takie jak wyjściowo wyższa impulsywność), pojawienie się takich zaburzeń przed diagnozą choroby Parkinsona, współwystępowanie choroby afektywnej dwubiegunowej, a także historię nadużywania środków psychoaktywnych. Szacuje się, że problem może dotyczyć około od 15% do 20% wszystkich osób z diagnozą choroby Parkinsona, przy czym ryzyko jest wyższe przeciętnie o 2 do 3,5 razy w stosunku do osób z populacji ogólnej (Weintraub i in., 2010). Z tego względu opracowano specjalne kwestionariusze wspomagające proces diagnostyczny. Przykładowymi narzędziami są anglojęzyczne skale, takie jak Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease–Rating Scale (QUIP-RS), Self-Assessment Scale For Dopamine Dependent Behaviors in Parkinson's Disease (Ardouin short screen), Scale for Outcomes in Parkinson's Disease–Psychiatric Complications (SCOPA-PC) (Evans i in., 2019; Weintraub i in., 2012). Niedawno opisano także predyktory kliniczno-genetyczne. W badaniach wykorzystano metodologię badania asocjacyjnego całego genomu i odnaleziono 4 istotne loci pozwalające określić, czy dany pacjent znajduje się w grupie ryzyka rozwoju zaburzeń kontroli impulsów (Weintraub i in., 2022). U nieznaczonej części osób (około od 3% do 4%) może wystąpić zespół dysregulacji dopaminergicznej, który może wywołać zaburzenia psychiatryczne, być źródłem zachowań impulsywnych lub nagłych zmian nastroju (Taylor i in., 2016). Niektórzy autorzy łączą zespół dysregulacji dopaminergicznej z zaburzeniem kontroli impulsów jako zaburzenia posiadające wspólną etiologię (Ceravolo i in., 2009).

Diagnoza różnicowa zaburzeń neuropsychiatrycznych w chorobie Parkinsona jest wymagająca ze względu na częściowe nakładanie się objawów zaburzeń o różnej etiologii. Wyzwanie stanowi różnicowanie depresji i apatii, a także hipofonii i hipomimi (Pagonabarraga i in., 2015) czy zaburzeń autonomicznych mogących imitować zespół lęku napadowego (Taylor i in., 2016). Z tego względu diagnoza psychiatryczna powinna być każdorazowo uzupełniona o badanie psychologiczne/neuropsychologiczne (z wykonaniem testów

diagnostycznych w kierunku zaburzeń nastroju). Zaobserwowano także pozytywny związek pomiędzy bardziej zaawansowanym stadium choroby, fluktuacjami motorycznymi a skłonnością do reagowania lękiem i częstością występowania nastroju dysforycznego (w czasie fazy off) (Leentjens i in., 2012).

1.6. Objawy poznawcze

Zazwyczaj uznaje się, że zaburzenia poznawcze stanowią oddzielną do objawów neuropsychiatrycznych grupę symptomów w przebiegu choroby Parkinsona. Z tego względu standardowe kwestionariusze do oceny zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym „*Neuropsychiatric Inventory*” nie obejmują opisu deterioracji w zakresie procesów poznawczych. Kwestia problemów poznawczych w chorobie Parkinsona jest złożona. Jako jedna z nielicznych chorób neurodegeneracyjnych, choroba Parkinsona niekoniecznie musi wiązać się z progresją zaburzeń poznawczych w kierunku demencji, chociaż jednocześnie otępienie jest zaliczane do jednej z najczęstszych manifestacji z grupy objawów pozaruchowych. Typowy profil zaburzeń obejmuje: bradyfrenię, czyli spowolnienie myślenia, zaburzenia uwagi oraz funkcji wykonawczych, a także obniżenie zdolności analizy bodźców o charakterze wzrokowo-przestrzennym (Watson & Leverenz, 2010; Wieczorek i in., 2013). Metaanaliza podsumowująca wyniki badań dotyczących podtypów zaburzeń poznawczych u osób z chorobą Parkinsona bez demencji wykazała, że najczęściej obniżającymi się sferami funkcjonowania są funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne i pamięć materiału językowego (Curtis i in., 2019). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki zadań pamięciowych mogą być obniżone wtórnie z powodu zaburzeń funkcji wykonawczych. U osób z chorobą Parkinsona dominuje problem swobodnego przywoływania zapamiętywanego materiału, na tle dobrze zachowanego rozpoznawania, co sugeruje trudności z wydobywaniem, ale dobrze zachowanego procesu kodowania i przechowywania (Whittington i in., 2006). Podsumowując,

profil zaburzeń pamięciowych obserwowany w początkowym stadium choroby znacząco różni się od profilu obserwowanego w przebiegu choroby Alzheimerera, gdzie dominują zaburzenia kodowania, świadczące o patologii w obrębie hipokampa (Giffard i in., 2001). Chociaż nieznaczne trudności uwagowe i wykonawcze mogą występować już na samym początku choroby Parkinsona, zazwyczaj nie mają wpływu na codzienne funkcjonowanie chorego (Curtis i in., 2019).

Osoby z chorobą Parkinsona mogą być zaklasyfikowane pod względem funkcjonowania poznawczego do jednej z trzech podklas: chorzy bez znaczących deficytów poznawczych (w normie), chorzy spełniający kryteria łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *mild cognitive impairment, MCI*), chorzy z demencją (ang. *Parkinson's Dementia, PD-D*). Rozpowszechnienie otępienia w chorobie Parkinsona zależy od zaawansowania choroby – częściej jest rozpoznawane po kilku latach od postawienia diagnozy. Ryzyko rozwoju demencji jest od 1,7 do 5,9 razy wyższe w porównaniu do populacji ogólnej (Perez i in., 2012). Przyczyny zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona są złożone i po części związane z obserwowaną patologią alzheimerowską, obecnością ciał Lewy'ego, zmian hiperintensywnych i naczyń mózgowych, a także zaburzeń funkcjonowania systemu czołowo-prążkowiowego (ang. *fronto-striatal loops*) (Gruszka i in., 2017; Meier i in., 2013; Xu i in., 2016).

W świetle współczesnych badań profil problemów poznawczych wykracza poza termin „otępienia podkorowego”, które niegdyś cieszyło się popularnością. Pomimo, że źródłem problemu faktycznie wydaje się być zanik dopaminy produkowanej przez istotę czarną, a więc obszar neuroanatomicznie przynależny do obszarów podkorowych, występowanie patologicznych ciał Lewy'ego obserwuje się zarówno na poziomie podkorowym, jak i korowym. Ponadto koncepcja zaburzonego funkcjonowania systemu czołowo-podkorowego również zakłada negatywne oddziaływanie zmian układu dopaminergicznego na struktury

czołowe (a więc korowe), co jest spójne z obrazem klinicznym problemów poznawczych obserwowanych u chorych (Bonelli & Cummings, 2008).

Łagodne zaburzenia poznawcze w przebiegu choroby Parkinsona również stanowią grupę objawów fenotypowo zróżnicowanych. Teoria autorstwa Kehagia i współpracowników (Kehagia i in., 2013), zwana hipotezą podwójnego syndromu (ang. *the dual syndrome hypothesis*) zakłada rozróżnienie pomiędzy dwoma typami zaburzeń natury neuropsychologicznej: (I) trudności poznawcze związane z zaburzeniami planowania i pamięci operacyjnej u osób z dominantą drżenia, odzwierciedlające zaburzenia w obrębie pętli czołowo-prążkowiowej – podatne na leczenie lewodopą, ale też wrażliwe na przedawkowanie, modulowane przez efekt polimorfizmu COMT oraz stopień zaawansowania choroby; (II) podgrupa akinezyjna, u której obserwuje się wyraźne deficyty chodu oraz wczesne deficyty zaburzeń wzrokowo-przestrzennych, a także fluencji semantycznej, wskazujące na dysfunkcję tylnych obszarów korowych i kory skroniowej, z szybką progresją w kierunku demencji, ale u której leczenie cholinergiczne może przynieść wymierne efekty. Z kolei analiza klasterowa, przeprowadzona przez Pourzinal i współpracowników (2020), za pomocą której zidentyfikowano podtypy łagodnych zaburzeń poznawczych wykazała rozróżnienie na cztery różne fenotypy: (1) dominujące zaburzenia związane z płacami czołowymi; (2) dominujące zaburzenia tylnych okolic korowych; (3) obniżenie poznawcze globalne; (4) brak zaburzeń poznawczych. Pomiędzy klasterami nie odnotowano istotnych różnic pod względem nasilenia u chorych apatii, depresji oraz lęku. Dokonanie rozróżnienia można przeprowadzić wyłącznie wykonując pełną diagnostykę neuropsychologiczną – diagnoza różnicowa nie może opierać się wyłącznie na podstawie wyników testów przesiewowych (ocenie globalnej). Rezultaty tego badania (Pourzinal i in., 2020), w nawiązaniu do hipotezy podwójnego syndromu Kehagia, również podkreślają zasadność rozróżnienia deficytów frontalnych oraz tylnych.

Do predyktorów rozwoju otępienia zalicza się: podeszły wiek oraz późny wiek zachorowania, większe nasilenie zaburzeń motorycznych, stopień zaawansowania choroby, a także podtyp choroby z dominacją sztywności, płeć męska, występowanie halucynacji, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia snu REM oraz palenie papierosów (Wieczorek i in., 2013; Xu i in., 2016). W przypadku pojawienia się poważnych deficytów wykonawczych (i innych zaburzeń poznawczych), z przebiegiem fluktuacyjnym oraz obecnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi (w tym omamów wzrokowych) już w pierwszym roku po diagnozie choroby, należy rozważyć diagnostykę różnicową pod kątem parkinsonizmu atypowego – otępienia z ciałami Lewy’ego. Diagnoza otępienia może mieć duże znaczenie praktyczne w kontekście kontynuacji leczenia farmakologicznego oraz jakości życia opiekunów osoby chorej. Rozpoznanie demencji jest czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń psychiatrycznych, konieczna może się okazać redukcja dawki leków dopaminergicznych, co z kolei pogarsza objawy ruchowe, wyklucza zastosowanie głębokiej stymulacji mózgu oraz innych nowoczesnych metod leczniczych, a także zwiększa ryzyko instytucjonalizacji i pogorszenia sytuacji życiowej opiekuna (Buter i in., 2008; Wieczorek i in., 2013). Dokładne kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń poznawczych oraz demencji zaproponowane przez reprezentantów Movement Disorders Society przedstawiono w tabeli 2 i 3 (Dubois i in., 2007; Emre i in., 2007; Litvan i in., 2012). Kryteria na język polski zostały przetłumaczone przez Wieczorka i współpracowników (2013).

Tabela 2

Kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona

<p>I. Kryteria włączające</p> <ul style="list-style-type: none">• potwierdzona diagnoza idiopatycznej choroby Parkinsona;• stopniowe pogarszanie się funkcji poznawczych zaobserwowane przez chorego lub jego opiekuna;• stwierdzenie występowania zaburzeń poznawczych w obiektywnym badaniu neuropsychologicznym lub badaniu przesiewowym; <p>II. Kryteria wykluczające</p> <ul style="list-style-type: none">• rozpoznanie sugerujące proces demencyjny;• inne możliwe wyjaśnienia przyczyn zaburzeń poznawczych (np. udar, uraz głowy czy epizod dużej depresji); <p>III. Rozpoznawanie łagodnych zaburzeń poznawczych na poziomie I i II</p> <p><u>Poziom I (ocena skrócona):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• obniżony wynik w skali przesiewowej;• zaburzenia są stwierdzane w co najmniej 2 testach, podczas gdy oceny dokonywano mniej niż dwoma testami do oceny każdej z 5 funkcji (uwaga i pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, językowe, pamięć i funkcje wzrokowo-przestrzenne) lub oceniono mniej niż 5 funkcji; <p><u>Poziom II (ocena szczegółowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• w badaniu neuropsychologicznym wykorzystano co najmniej dwa testy do oceny jednej z min. 5 funkcji;• stwierdzono występowanie zaburzeń w przypadku dwóch testów służących do pomiaru tej samej funkcji lub dwóch testach do pomiaru dwóch różnych procesów; <p>IV. Klasyfikacja podtypów łagodnych zaburzeń poznawczych (nieobowiązkowa)</p> <p><u>Zaburzenia wybiórcze</u> (ang. <i>single domain</i>) – zaburzenia stwierdzono w zakresie jednej funkcji;</p> <p><u>Zaburzenia mieszane</u> (ang. <i>multiple domain</i>) – zaburzenia stwierdzono w zakresie minimum dwóch procesów;</p>
--

Źródło: Wieczorek i in., 2013

Tabela 3

Otępienie prawdopodobne w przebiegu choroby Parkinsona

- zaburzenia poznawcze obecne w co najmniej 2 z 4 obszarów funkcjonowania poznawczego (fluktuacje uwagi, zaburzenia wykonawcze, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne oraz zaburzenia samodzielnego wydobywania pamięciowego na tle dobrze zachowanego przypominania z pomocą);
- stwierdzone zaburzenia zachowania: apatia, zmiany osobowości, depresja i zaburzenia lękowe, halucynacje wzrokowe, urojenia, nadmierna senność w ciągu dnia;
- należy wykluczyć inne możliwe przyczyny pogorszenia stanu zdrowia (w tym rozpoznania epizodu dużej depresji oraz zatrucia lekami), ocenić odstęp czasowy pomiędzy występowaniem zaburzeń poznawczych i ruchowych;

Źródło: Wieczorek i in., 2013

1.7. Leczenie

Leczenie w chorobie Parkinsona obejmuje farmakoterapię, a także fizjoterapię, czasami zabiegi operacyjne (np. w przypadku kwalifikacji do głębokiej stymulacji mózgu). Farmakoterapia powinna być rozpoczęta od razu po postawieniu rozpoznania, ponieważ szybsze rozpoczęcie właściwego leczenia wiąże się z lepszymi rokowaniami (Schapira & Olanow, 2008). Innym argumentem za jak najszybszym wdrożeniem farmakoterapii jest znaczny niedobór dopaminy już w momencie pojawienia się pierwszych objawów ruchowych. Ubytek tego neurotransmitera często plasuje się wstępnie na poziomie od około 60% do 80%. Sugeruje się, by leczenie odbywało się za pomocą jak najniższej możliwej dawki leków, tak aby ograniczyć do minimum możliwe skutki uboczne (Lyons & Pahwa, 2011).

W początkowym stadium choroby, według rekomendacji American Academy of Neurology (AAN), Movement Disorder Society (MDS) European Federation of Neurological Societies (EFNS), Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), stosuje się karbidopę/lewodopę, inhibitory MAO-B, agonistów dopaminy, rzadziej leki

antycholinergiczne i amantadynę (Goetz i in., 2005; Horstink i in., 2006; Miyasaki i in., 2002). Złotym standardem farmakoterapii w chorobie Parkinsona jest lewodopa. Po raz pierwszy leczenie lewodopą opisał Cotzias w roku 1967 (Cotzias i in., 1967) i do dnia dzisiejszego jest to podstawowy oraz najbardziej skuteczny sposób leczenia choroby Parkinsona na świecie (Cilia i in., 2020). Dzienna dawka lewodopy jest raportowana w artykułach naukowych w postaci wskaźnika LEDD (ang. *Levodopa Equivalent Daily Dose*) i obliczana indywidualnie dla każdego pacjenta (Nyholm & Jost, 2021). Lewodopa została uznana za najskuteczniejszy w łagodzeniu objawów choroby lek podawany doustnie. Ponad 40-letnie doświadczenie w stosowaniu tego typu leczenia wskazuje na jego bezpieczeństwo, jednak stosowanie lewodopy zwiększa ryzyko pojawienia się niepożądanych zaburzeń motorycznych, takich jak dyskinezy, czyli ruchów mimowolnych o dość płynnym charakterze (Schapira i in., 2009). Dawka lewodopy na kilogram masy ciała jest jednym z najważniejszych predyktorów rozwoju dyskinez (Sharma i in., 2008). W przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona zalecane jest leczenie z wykorzystaniem elektrostymulacji wewnętrznej części gałki bladej lub jądra niskowzgórzowego (tzw. głęboka stymulacja mózgu, ang. *deep brain stimulation*). Nowoczesna terapia eksperymentalna uwzględnia możliwość lokalizacji elektrod w jądrze konarowo-mostowym, które jest odpowiedzialne za regulację zachowań motywacyjnych oraz poznawczych (Thevathasan i in., 2018). Innymi możliwościami terapeutycznymi są podskórne wlewy apomorfiny, a także dojelitowe wlewy lewodopy. Wybór leczenia zależy od możliwości zastosowania głębokiej stymulacji mózgu oraz uwzględnienia potencjalnych skutków ubocznych i korzyści w przypadku konkretnego pacjenta (Bogucki i in., 2014). Głęboka stymulacja mózgu jest stosowana od ponad 20 lat jako standardowa metoda leczenia w przebiegu choroby Parkinsona. Liczne badania, w tym systematyczne przeglądy i metaanaliza randomizowanych badań klinicznych potwierdzają jej zarówno krótko jak i długofalową skuteczność (Bratsos i in., 2018). Wadą tego sposobu leczenia są rygorystyczne kryteria

kwalfikacji – około 40% wszystkich pacjentów w Polsce nie zostaje ostatecznie zakwalifikowanych do zabiegu. Zaostrzone kryteria kwalifikacji mają na celu zminimalizować występowanie groźnych powikłań, takich jak krwawienia. Głównym celem wszystkich terapii w zaawansowanym stadium choroby, w tym głębokiej stymulacji mózgu jest poprawa jakości życia chorego. Wlewy apomorfiny również zyskały aprobatę jako metoda bezpieczna i skuteczna. Potwierdzono skracanie się fazy off i zmniejszenie częstości ich występowania. Dojelitowe wlewy lewodopopy i karbidopy w postaci żelu pozwalają znacząco ograniczyć dyskinezy i fluktuacje ruchowe, co jest związane ze stabilną dawką lewodopy w osoczu (Bogucki i in., 2014).

W przypadku współwystępowania zaburzeń nastroju (depresji) lub zaburzeń lękowych stosuje się standardowe leki przeciwdepresyjne, w tym: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: sertralinę, citalopram, wenlafaksynę oraz zaleca się wsparcie psychoterapeutyczne, o ile chora osoba jest zmotywowana do podjęcia takiej współpracy oraz dysponuje wystarczającymi zasobami poznawczymi. Jeśli rozpoznane zostaną zaburzenia depresyjne, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne lekami przeciwdepresyjnymi/przeciwlękowymi (McDonald i in., 2003). W przypadku zaburzeń poznawczych (w tym otępienia) wykorzystywane są inhibitory esterazy cholinowej: riwastygmina, donepezyl, ze względu na znaczne deficyty cholinergiczne. Jeśli w pierwszym roku po diagnozie pojawią się zaburzenia psychiatryczne, w pierwszym kroku wyklucza się przyczyny obiektywne, typu: infekcje, odwodnienie, krwiaki mózgu, następnie odstawia się leki antycholinergiczne, amantadynę, selegilinę. W ostateczności zastosować można kwetiapinę oraz klozapinę, czyli standardowe leczenie przeciwpsychotyczne. Zaburzenia autonomiczne, takie jak zaburzenia oddawania moczu leczone są oksybutynią, tolterodyną, solifenacyną, hipotonia ortostatyczna nawodnieniem lub steroidami, a ślinienie iniekcjami toksyny botulinowej do ślinianek (Krygowska-Wajs, 2008).

Ważnym elementem wsparcia jest edukacja chorego oraz najbliższej rodziny. Edukacja może dotyczyć ograniczeń związanych z chorobą (np. ruchowych: usunięcia przeszkód w mieszkaniu utrudniających poruszanie się; psychologicznych: deterioracji funkcji wykonawczych, ewentualnego obniżenie krytycyzmu) oraz rokowań i perspektyw terapeutycznych (Navarta-Sánchez i in., 2020). W przypadku diagnozy zaburzeń kontroli impulsów leczenie może być modyfikowane tak, aby zminimalizować uciążliwe dla chorego i jego rodziny objawy. Nagłe odstawienie agonistów receptorów dopaminowych (często przyczyniających się do wystąpienia zaburzeń kontroli impulsów, typu rotygotyna, ropinirol) może spowodować pojawienie się innych objawów neuropsychiatrycznych typu niepokój, lęk czy zaburzenia snu. W przypadku choroby w zaawansowanym stadium niezbędna okazuje się być opieka paliatywna (Armstrong & Okun, 2020). Ważnym elementem leczenia jest fizjoterapia i rehabilitacja, której skuteczność udowodniono w metaanalizie badań (Radder i in., 2020). Najistotniejsze jest dobrać najbardziej adekwatną metodę rehabilitacji.

Rozdział II – Wybrane objawy związane z zaburzeniami pracy płatów czołowych

W rozdziale II opisane zostały wybrane objawy związane z zaburzeniami pracy płatów czołowych, takie jak apatia, anozognozja oraz deficyty funkcji wykonawczych, a także występujące pomiędzy nimi zależności. Jak wspomniano w rozdziale I, wszystkie trzy zjawiska powszechnie występują u osób z chorobą Parkinsona. Zamieszczony opis będzie jednak wykraczał poza badania dotyczące choroby Parkinsona i uwzględnił szerszą perspektywę, czyli wyniki publikacji dotyczących innych zaburzeń, w przebiegu których można spodziewać się powyższych objawów, tak aby przedstawiony obraz złożonej problematyki zaburzeń pracy płatów czołowych był jak najbardziej kompletny i zrozumiały.

2.1. Przyczyny zaburzeń pracy płatów czołowych w chorobie Parkinsona

Istnieją choroby neurodegeneracyjne, w przypadku których dochodzi do bezpośredniej degeneracji w obrębie płatów czołowych. Przykładem takiego zespołu jest otępienie czołowo-skroniowe. W badaniach neuroobrazowych osób z otępieniem czołowo-skroniowych obserwuje się nieproporcjonalne zmiany w obszarach zarówno czołowych, jak i skroniowych, przy czym lokalizacja pierwotnego miejsca neurodegeneracji warunkuje konkretny wariant chorobowy, np. podtyp behawioralny, wariant semantyczny afazji pierwotnej postępującej lub agramatyczny z niepełnością mowy (Barczak & Hintze, 2022). Zupełnie inaczej jest w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadku której główna przyczyna zaburzeń, po pierwsze zlokalizowana jest podkorowo, a po drugie dotyczy degradacji układu dopaminergicznego. U osób zdiagnozowanych na chorobę Parkinsona nie obserwuje się zatem klasycznych lezji w okolicach czołowych. Mimo to, objawy zaburzeń pracy płatów czołowych to jedne z najczęściej odnotowywanych symptomów o charakterze poznawczo-neuropsychiatrycznym w przebiegu choroby Parkinsona. Przyczyną tego zjawiska są prawdopodobnie zaburzenia w obrębie systemów czołowo-prążkowiowych (Cools i in., 2002). W chorobie Parkinsona

odnotowuje się nieprawidłowości w zakresie traktów prążkowiowo-wzgórzowo-korowych istoty białej (Bohnen & Albin, 2011). Zgromadzono szereg dowodów na związek nasilenia zaburzeń wykonawczych i deterioracji szlaków istoty białej, które korelują z zaburzeniami pracy płatów czołowych. Sugeruje się, że uszkodzenia traktów istoty białej mogą pogłębiać problemy poznawcze u starszych chorych, zwłaszcza tych, którzy już wcześniej, tj. przed diagnozą choroby Parkinsona, skarżyli się na zaburzenia poznawcze (Cools i in., 2002). Badania przeprowadzone wśród osób z chorobą Parkinsona wskazują na osłabienie aktywności grzbietowo-bocznej kory przedczołowej zaangażowanej w pamięć operacyjną oraz elastyczność myślenia (Leh i in., 2010). Za pomocą badania obrazowego wykorzystującego tensor dyfuzji wykazano bezpośrednie połączenia pomiędzy grzbietowo-bocznymi obszarami kory czołowej a jądrem ogoniastym oraz skorupą (Leh i in., 2007). Istnieją więc bezpośrednie dowody na związki struktur podkorowych z płatami czołowymi. Komplementarną hipotezą dotyczącą etiologii zaburzeń funkcji poznawczych i wykonawczych jest zaburzenie pracy szlaku mezokortykalnego spowodowane nadaktywnością dopaminergiczną (Mattay i in., 2002). Szlak mezokortykalny jest szlakiem dopaminergicznym, więc osłabienie jego funkcji zdaje się być naturalną konsekwencją choroby Parkinsona. Jego aksony docierają do różnych rejonów kory czołowej, odpowiadając za sprawność funkcji poznawczych i wykonawczych oraz afektywnych i emocjonalnych. Zaburzenia czołowo-prążkowiowe oraz szlaku mezokortykalnego stanowią więc prawdopodobną przyczynę zaburzeń funkcji wykonawczych, a także objawów apatii w chorobie Parkinsona. Być może mają również wpływ na pogarszanie się wglądu u niektórych pacjentów.

2.2. Zaburzenia funkcji wykonawczych

2.2.1. Heterogeniczność trudności wykonawczych

Funkcje wykonawcze są niezbędne do zarządzania celami i radzenia sobie z nowymi wyzwaniami (Kudlicka i in., 2011). Szczegółowe definicje funkcji wykonawczych różnią się jednak znacząco i do tej pory nie osiągnięto w tym zakresie konsensusu. Różne koncepcje można zaklasyfikować do trzech kategorii: (1) funkcji wykonawczych jako systemu kontroli; (2) jako systemu planowania; (3) wieloczynnikowych modeli funkcji wykonawczych. Przykładowo Burgess i Alderman (2006) określają je jako zdolności potrzebne do ustalania celów, ustalania strategii ich osiągnięcia, monitorowania postępów oraz dostosowywania planów do zmieniających się okoliczności. Jodzio (2012) natomiast akcentuje niezgodność wiedzy, którą osoba badana posiada do wykonania zadania, a ostatecznie podjętym działaniem i jego rezultatem. Pacjent z zaburzeniami funkcji wykonawczych traci więc zdolność do podejmowania świadomych działań. Obniża się elastyczność i spójność jego zachowania.

Wiele definicji akcentuje nadzorczą rolę funkcji wykonawczych (Godefroy i in., 1999; Stuss & Alexander, 2000). Zaburzenia funkcji wykonawczych są pojęciem „parasolowym” dla różnych funkcji zarządczych. Jest to o tyle istotne, że wyniki badań neuropsychologicznych powinny być interpretowane ostrożnie i zgodnie z wiedzą kliniczną psychologa przeprowadzającego badanie, ponieważ deficyty funkcji wykonawczych mogą wtórnie upośledzić inne funkcje poznawcze: np. zdolność samodzielnego wydobywania zapamiętywanego materiału werbalnego na tle dobrze zachowanego rozpoznawania może być błędnie ilościowo zinterpretowana jako zaburzenia pamięci o typie kodowania. Uzyskane rezultaty w postaci wartości liczbowych, bez odpowiedniej interpretacji, mogą więc zaburzać rzeczywisty obraz typu zaburzeń poznawczych konkretnego chorego, co może stanowić źródło stronniczości w ilościowych badaniach naukowych.

Szacuje się, że zaburzenia funkcji wykonawczych mogą dotyczyć około 60% wszystkich osób z chorobą Parkinsona. Jednak ze względu na heterogeniczność koncepcji funkcji wykonawczych, a także sposobów ich pomiaru, trudne jest dokonanie syntetycznej analizy wyników wcześniej publikowanych badań i ostateczne ustalenie skali problemu w przebiegu choroby Parkinsona (Kudlicka i in., 2011). W systematycznym przeglądzie i metaanalizie badań Kudlickiej i in. (2011) dotyczącej trudności wykonawczych w chorobie Parkinsona, wykazano istotnie niższe rezultaty osób chorych w zakresie fluencji słownej (zarówno fonemicznej, jak i semantycznej), powtarzaniu cyfr wspak (miara pamięci operacyjnej) oraz teście Stroopa (miara kontroli poznawczej), a także w teście Sortowania Kart z Wisconsin (miara kontroli hamowania oraz zdolności przełączania). U części pacjentów obserwuje się zaburzenia przełączania uwagowego, kontroli hamującej, rozwiązywania konfliktów i wykonywania dwóch zadań jednocześnie, a także teorii umysłu i poznania społecznego (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Weintraub i współpracownicy (Weintraub i in., 2005) wskazali dwa wymiary wykonawcze, które według nich są szczególnie pogorszone w przebiegu choroby Parkinsona: zdolność planowania oraz kontrolę hamowania, przy czym planowanie korelowało z obniżoną motywacją, a hamowanie ze spowolnieniem psychoruchowym. W innym projekcie, w którym badano osoby z chorobą Parkinsona bez demencji, wśród uczestników badania odnotowano zaburzenia rozwiązywania problemów, jednak w normie pozostawała zdolność planowania oraz procesy uwagowe (Mckinlay i in., 2010).

Zaburzenia funkcji wykonawczych mogą występować niezależnie od łagodnych zaburzeń poznawczych, co oznacza, że choć u chorego stwierdza się deteriorację w zakresie funkcji zarządczych, nie zawsze musi spełniać ono kryteria łagodnych zaburzeń poznawczych i może pozostawać w tzw. „normie poznawczej”. Co więcej, nawiązując do wcześniej przytoczanej podwójnej teorii zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona (Kehagia i in.,

2013), występowanie zaburzeń wykonawczych, typu obniżenie fluencji słownej, bywa określane nawet jako predyktor późniejszego rozwoju demencji (Williams-Gray i in., 2007). Naukowcy są więc zgodni, że zaburzenia funkcji wykonawczych mogą pojawić się już we wczesnych fazach choroby (choć nieznacznie nasilone), a nawet występować jako objaw prodromalny choroby Parkinsona (Dirnberger & Jahansahi, 2013; Muslimović i in., 2009).

Wyniki badań dotyczące wpływu leczenia lewodopą na funkcje poznawcze i wykonawcze są niejednoznaczne. Większość z nich pokazuje, że choć przyjmowanie lewodopą ma często spektakularny wpływ na poprawę ruchową, nie odnotowuje się istotnej poprawy funkcji poznawczych (Jubault i in., 2009; Lange i in., 1992). Zanotowano, że możliwie najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia lewodopą zapobiega dynamicznej progresji deterioracji funkcji poznawczych. W innych badaniach, których celem było ustalenie biomarkerów zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona, wykazano, iż upośledzenie pracy kory śródwęchowej oraz przedniej części zakrętu obręczy (ang. *anterior cingulate cortex, ACC*) w wyniku akumulacji patologicznych ciał Lewy'ego, przewiduje progres deterioracji poznawczej (Kövari i in., 2003). Rolę kory śródwęchowej w predykcji zaburzeń poznawczych zdają się potwierdzać badania na temat anozognozji węchowej, akcentujące zaburzenia węchowe jako istotny predyktor demencji w przebiegu choroby Parkinsona (Yoo i in., 2019). Przednia część zakrętu obręczy była i nadal jest przedmiotem badań, ponieważ odchodzą od niej rozległe szlaki komunikacyjne, przede wszystkim połączenia z boczną powierzchnią płatów czołowych (Mayr, 2004). Opisano aktywizację przedniego zakrętu obręczy w zadaniach wymagających odraczania działania, przerzutności uwagi oraz kontroli poznawczej. Posner i współpracownicy postulowali, że ACC (Posner i in., 2007) pełni nadrzędną rolę wykonawczą i koordynuje pozostałe procesy wykonawcze.

2.2.2. Konsekwencje i korelaty zaburzeń wykonawczych

Zaburzenia funkcji wykonawczych i szybkości przetwarzania informacji korelują pozytywnie z apatią. Jednocześnie takich związków nie obserwuje się pomiędzy depresją a funkcjami wykonawczymi (Lohner i in., 2017; McPherson i in., 2002; Meyer i in., 2015; Pluck & Brown, 2002). Niejednoznaczny wydaje się być typ i kierunek związku pomiędzy apatią i funkcjami wykonawczymi. W niektórych projektach badawczych zakładano, że zaburzenia funkcji wykonawczych są konsekwencją apatii (Butterfield i in., 2010), jednak ta hipoteza wydaje się być mało prawdopodobna.

Zaburzenia funkcji wykonawczych mogą mieć wpływ na nasilenie zaburzeń ruchowych. Opisano związki funkcji wykonawczych z jakością chodu – zachowane funkcje wykonawcze okazują się pełnić istotną rolę w precyzyjnym stawianiu stóp (Caetano i in., 2019). Odnotowano również zależności pomiędzy częstotliwością epizodów zamrożeń chodu oraz gorszym wykonaniem zadań angażujących procesy wykonawcze, co najprawdopodobniej wiąże się z obniżoną aktywacją dodatkowej kory ruchowej zlokalizowanej w płacie czołowym (Amboni i in., 2008). Wang i in. (2017) przeprowadzili badanie, w którym oceniali związek zaburzeń motorycznych osób z chorobą Parkinsona z różnymi procesami poznawczymi oraz wykonawczymi. Trudności w wykonaniu testu interferencji Stroopa oraz Testu Łączenia punktów wiązały się z nasiloną bradykinezją, a obniżone rezultaty w Teście Fluencji Słownej oraz czasem wykonania Kopii Figury Reya z bradykinezją oraz sztywnością. Warto jednak zauważyć, że wszystkie wyżej wymienione testy opierają się na rygorystycznym kryterium czasowym.

W przyszłości warto wzbogacić do tej pory zgromadzoną wiedzę o zaburzeniach funkcji wykonawczych o wyniki badań wykorzystujące metody eksperymentalne, których celem byłoby uchwycenie konkretnych subprocesów. Wiązałoby się to z odejściem od wykorzystywania metod wyłącznie standaryzowanych, które mają niską trafność ekologiczną i często niejasne podłoże teoretyczne (z wyjątkiem testu *Behavioural Assessment of*

Dysexecutive Syndrome, BADS). Dane eksperymentalne mogłyby uzupełnić dotychczasowe luki w wiedzy.

2.3. Apatia

2.3.1. Różnorodność definicji apatii

Apatia jest bardzo interesującą zmienną, ponieważ stanowi zespół objawów definiowany w różny sposób. Podręcznik diagnostyczny i statystyczny zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*) zawiera wyłącznie ogólne wskazania diagnostyczne bez konkretnej operacjonalizacji szczegółowych kryteriów. Apatia jest tam rozumiana jako łagodne lub głębokie zaburzenie neuropoznawcze, którego przyczyną są patologiczne zmiany obszarów czołowo-skroniowych lub zmiany osobowości spowodowane innym zaburzeniem. W kryteriach uwzględniono dwie składowe: subiektywne obniżenie motywacji do działania oraz obiektywnie obserwowane zmniejszenie aktywności ukierunkowanej na cel wraz ze zmniejszeniem reaktywności emocjonalnej. Terminem pokrewnym, który pojawia się w podręczniku DSM jest ang. „*inertia*”, tłumaczone jako bezwładność. Kolejnym pojęciem teoretycznym, który zdaje się mieć wspólny rdzeń z apatią, jest abulia, definiowana jako zaburzenie braku woli, napędu lub inicjatywy w działaniu. Aktualnie część osób uznaje abulię i apatię za zjawiska tożsame, określając je mianem abulia-apatia (Godefroy i in., 2010), co podkreśla definicyjny chaos wokół zjawiska apatii.

Apatia jest diagnozowana w chorobach otępiennych, np. w otępieniu o typie Alzheimerowskim oraz szczególnie często w przebiegu choroby Parkinsona (den Brok i in., 2015; Nobis & Husain, 2018). Należy do sześciu podstawowych objawów behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego (ang. *behavioral variant of frontotemporal dementia, bvFTD*). Co ciekawe, poziom zbieżności ocen nasilenia apatii u chorych z bvFTD był

kryterium o najniższym poziomie wiarygodności, prawdopodobnie ze względu na wspomniane nieścisłości definicyjne (Lamarre i in., 2013). Interesujące jest że, apatia jest także diagnozowana w przebiegu chorób psychicznych, takich jak schizofrenia czy choroba afektywna dwubiegunowa (Bortolon i in., 2018; Jiang i in., 2020; Kirschner i in., 2020).

Częstość występowania apatii w chorobie Parkinsona szacuje się na 25% wszystkich osób chorych do kilku lat po diagnozie. Wzrasta do 40% po 5-6 latach trwania choroby, osiągając pułap rozpowszechnienia około 60% wszystkich pacjentów z demencją (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2017). Natomiast metaanaliza badań, których celem było oszacowanie częstości występowania apatii u osób z Parkinsonem wykazała, iż apatia dotyka około 40% wszystkich chorych i koreluje pozytywnie z wiekiem pacjenta (den Brok i in., 2015). Rozbieżności procentowe mogą wynikać z różnych wariantów definicyjnych oraz sposobów pomiarów. Wysokie rozpowszechnienie apatii wśród chorych na Parkinsona prawdopodobnie, jak wspomniano na początku rozdziału, jest wynikiem zaburzeń systemu dopaminergicznego, pracy jąder podkorowych oraz aktywizacji przednich obszarów korowych (Levy & Dubois, 2006).

Podążając za Miller i in. (2021) warto zaznaczyć, że definicje apatii ewoluowały na przestrzeni lat. Na początku lat 90. XX wieku apatia była rozumiana jako zaburzenie motywacji z wariantem poznawczym, czuciowym, motorycznym i afektywnym (Marin, 1990). Taka definicja została wykorzystana przy tworzeniu nadal często używanego kwestionariusza neuropsychiatrycznego (ang. *Neuropsychiatric Inventory - NPI*) autorstwa Cummingsa i in. (1994). Następnie Alexander i Stuss (2000) zaproponowali definicję obejmującą zaburzenia inicjatywy, czyli brak samodzielnie inicjowanego działania. Robert i in. (2002) opracowali konceptualizację apatii uwzględniającą zaburzenia motywacji, wyblakłych emocji oraz braku inicjatywy i zainteresowania. Sockeel i in. (2006) zdefiniowali apatię jako obniżenie ciekawości poznawczej, podejmowania działania, emocji i samoświadomości. Levy i Dubois

(2006) określili apatię jako zaburzenie zachowań wolicjonalnych i ukierunkowanych na cel, wyróżniając trzy podtypy: (1) emocjonalno-afektywny; (2) poznawczy i (3) autoaktywacji. Analogicznie Starkstein i Leentjens (2008) zdefiniowali apatię jako zaburzenie motywacji związane z redukcją zachowania oraz zaburzenie zdolności poznawczych ukierunkowanych na cel.

W 2006 roku zespół Bowersa potwierdził rozłączność apatii i depresji, wykazując w badaniach na grupie osób z Parkinsonem i dystonią ich niezależne występowanie (Kirsch-Darrow i in., 2006a). Jednak ze względu na podobieństwo objawów depresji i apatii, do dziś istnieje możliwość popełnienia pomyłki diagnostycznej w neurologicznej i neuropsychologicznej pracy klinicznej. W artykule teoretycznym Pagonabarraga i in. (2015) wyodrębnili specyficzne objawy apatii, niepokrywające się z symptomami depresji oraz wyłonili te, które są wspólne dla obu zaburzeń. W ten sposób zaproponowano nowe kryteria, które miały ułatwić diagnozę różnicową. Apatia została przez nich podzielona na trzy podtypy: (1) czystą apatię; (2) apatię związaną z depresją oraz (3) apatię związaną z zaburzeniami poznawczymi. Do każdej podkategorii przyporządkowano konkretne objawy. Wyróżnienie podtypu apatii związanej z depresją wynikało z wyłonienia kilku objawów wspólnych dla apatii i depresji, tj. opóźnienia psychomotorycznego, anhedonii, anergii, obniżonej bardziej niż zwykle chęci do podejmowania aktywności fizycznej oraz zmniejszonego entuzjazmu wobec zwykłych zainteresowań. Wątpliwości jednak budzi fakt czy objawy przypisane przez autorów pracy arbitralnie wyłącznie do apatii faktycznie nie występują w depresji, przykładowo: spadek zainteresowania światem czy zmniejszenie zainteresowania wydarzeniami o charakterze społecznym. Jeszcze w latach 90. przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy wynikami w deklaracyjnych miarach depresji i apatii - Skali Oceny Apatii (ang. *Apathy Examination Scale*) oraz Skali Depresji Hamiltona, w wyniku której otrzymano pozycje najbardziej ze sobą powiązane: zmniejszenie ilości pracy/zainteresowań, opóźnienie psychoruchowe, zaburzenia

energii oraz obniżenie wglądu (Marin i in., 1993). Geriatryczna Skala Depresji, często wykorzystywana w Polsce i za granicą do oceny nasilenia objawów depresji wśród seniorów, również zawiera trzy itemy, które silnie korelują z apatią, ale jednocześnie wchodzi w skład ogólnego wyniku depresji (Lanctôt i in., 2023; Ligthart i in., 2012; Richard i in., 2012).

W przeciwieństwie do apatii kryteria diagnostyczne depresji w DSM-5 są jasno określone, tj. musi wystąpić co najmniej 5 z 9 objawów przez okres minimum dwóch tygodni (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013). Depresja manifestuje się obniżonym nastrojem oraz zmniejszoną zdolnością do odczuwania przyjemności podczas działania. Mogą jej towarzyszyć wybrane objawy: zmiana masy ciała, bezsenność lub nadmierna senność, pobudzenie lub spowolnienie psychomotoryczne, zmęczenie lub utrata energii, poczucie bezwartościowości, nadmierne poczucie winy, zmniejszona zdolność koncentracji lub myślenia, a także nawracające myśli o śmierci. Powyższe kryteria akcentują kwestie związane z nastrojem, które w konsekwencji mogą prowadzić do obniżenia aktywności i wpłynąć negatywnie na system motywacyjny. Warto jednak zaznaczyć, że etiologia depresji wciąż pozostaje niejasna. Najnowsze wyniki metaanalizy związku depresji z obniżonym poziomem serotoniny wykazały brak takiej zależności (Moncrieff i in., 2022), co wzbudziło znaczne poruszenie w środowisku naukowym. Jednocześnie niedawno przeprowadzony przegląd systematyczny opublikowany w *Molecular Psychiatry* wykazał możliwość różnicowania kilku wariantów biochemicznych depresji (Beijers i in., 2019). Chociaż ostateczne wnioski płynące z powyższego przeglądu, ze względu na różnorodność metodologiczną analizowanych badań, są niejednoznaczne, wydaje się, że jest to istotny trop w badaniach etiologii depresji, którego główną implikacją praktyczną mogłyby być kryteria obejmujące różne warianty kliniczne depresji. Autorzy pracy zaobserwowali, że u niektórych osób z depresją odnotowuje się wyższy poziom katecholamin i niższy poziom monoamin, ale znaczna część osób chorych uzyskuje wyniki tożsame z grupą porównawczą. Hipoteza

monoaminowa nie powinna być zatem generalizowana na wszystkich pacjentów. Biorąc pod uwagę, że depresja jako choroba wciąż jest zjawiskiem mało poznanym i generującym wiele pytań badawczych, kwestie diagnostyki różnicowej apatii i depresji wydają się być jeszcze bardziej złożone, ponieważ mowa tu o rozróżnianiu procesów nie w pełni zrozumianych i zdefiniowanych. Wyróżnienie przez Pagonabarraga i współpracowników podtypu apatii związanej z depresją również wydaje się być krokiem kontrowersyjnym (Pagonabarraga i in., 2015). W sztandarowym artykule z 2006 roku, do którego już wcześniej odnosiłam się w niniejszym rozdziale, wykazano, że 29% osób z chorobą Parkinsona oraz dystonią spełnia kryteria diagnostyczne apatii, jednocześnie nie chorując na depresję. W tym samym badaniu u 21,6% osób zdiagnozowano depresję, natomiast u 30% rozpoznano zarówno apatię i depresję (Kirsch-Darrow i in., 2006). Tym samym autorzy badania doszli do wniosku o rozłączności objawów apatii i depresji, ale z dopuszczeniem możliwości współwystępowania obydwu zjawisk jako dwóch niezależnych zaburzeń neuropsychiatrycznych. Koncepcja Pagonabarraga i in. (Pagonabarraga i in., 2015) była o tyle ważna, że zwróciła uwagę na trudności diagnostyczne i faktyczne częściowe pokrywanie się objawów.

Wątek apatii związanej z depresją nie jest kontynuowany w najnowszej operacjonalizacji apatii. Kryteria diagnostyczne apatii w przebiegu chorób neurokognitywnych zaproponował w 2021 zespół specjalistów z całego świata (Miller i in., 2021) bazując na metodologii pięciokrokowej uwzględniającej: (1) przegląd literatury; (2) wstępną ankietę; (3) wstępne spotkanie międzynarodowe i dyskusję; (4) ankietę wykorzystującą kryteria ustalone na zasadzie konsensusu; (5) ostateczne spotkanie międzynarodowe i finalizację pracy nad kryteriami. Zaproponowane kryteria przetłumaczono, a następnie podsumowano w tabeli 4. Najważniejsze zmiany zdają się dotyczyć dwóch kwestii. Po pierwsze wstępnego wymogu obecności zaburzeń poznawczych (łagodnych zaburzeń poznawczych lub demencji). Dotychczas apatia była diagnozowana – w przypadku choroby Parkinsona – również u

pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych (Santangelo i in., 2013). W wyżej wspomnianym badaniu wykazano, że osoby z apatią wypadły gorzej w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona bez apatii w testach angażujących funkcje wykonawcze: teście Stroopa i FAB (ang. *Frontal Assessment Battery*). Nie odnotowano jednak istotnych różnic w zakresie wykonania testu TMT (ang. *Trail Making Test*) oraz przesiewowej oceny funkcji poznawczych. Ci sami badani nie zawsze spełniali kryteria diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych, czyli mieścili się w tzw. normie poznawczej, ponieważ ich trudności z wykonywaniem zadań, chociaż obecne, były nieznacznie nasilone. Prawdopodobnie decyzję o konieczności współwystąpienia zaburzeń poznawczych podjęto ze względu na ukierunkowanie kryteriów w kontekście przebiegu różnych chorób otępiennych, a nie wyłącznie odznaczającej się swoją specyfiką choroby Parkinsona. Faktycznie metaanaliza objawów apatii jako czynnika ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych wykazała, że osoby z apatią są dwukrotnie bardziej narażone na rozwój łagodnych zaburzeń poznawczych i demencji (Fan i in., 2021). Na tej podstawie postawiono hipotezę, że być może apatia jest prodromalnym objawem rozwijającego się otępienia (Lancôt i in., 2023). Druga istotna zmiana dotyczy już wcześniej wspomnianej rezygnacji z podtypu apatii związanej z depresją i negatywną emocjonalnością. Wydaje się być to być słuszny krok, ułatwiający klinicystom diagnozę różnicową. W kryterium B pacjent musi wykazywać co najmniej jeden objaw w dwóch z trzech proponowanych wymiarów, co zakłada istnienie zindywidualizowanych profili objawowych u konkretnych chorych.

Tabela 4

Najnowsze kryteria diagnostyczne apatii w przebiegu chorób o charakterze otępiennym

Aby spełnić kryteria diagnozy apatii, pacjent powinien spełniać kryteria w punktach A, B, C, D	
Kryterium A Wcześniejsza diagnoza	Pacjent spełnia <u>kryteria zaburzeń poznawczych lub otępienia</u> (zgodnie z definicjami zaproponowanymi w ICD-11 lub DSM-5, np. choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, otępienie czołowo-skroniowe itd. lub łagodne zaburzenia poznawcze).

Ciąg dalszy tabeli na kolejnej stronie

<p>Kryterium B Czas trwania objawów</p>	<p>Pacjent wykazuje <u>co najmniej jeden objaw w co najmniej dwóch z trzech poniższych wymiarów</u>. Wspomniane objawy utrzymywały się lub często nawracały przez <u>co najmniej 4 ostatnie tygodnie</u>. W tym czasie zauważalna była zmiana zachowania pacjenta zgłaszana zarówno przez samego pacjenta lub bliską osobę z jego otoczenia.</p>
<p>Wymiar B1</p>	<p><u>Zmniejszona inicjatywa</u>: mniejsza niż zwykle spontaniczność i/lub aktywność. Mniejsza skłonność do inicjowania codziennych czynności, takich jak: hobby, prace domowe, dbanie o siebie, rozmowa, aktywność społeczna lub aktywność w pracy.</p>
<p>Wymiar B2</p>	<p><u>Zmniejszenie zainteresowań</u>: mniej entuzjastyczne nastawienie do zwykłych czynności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mniejsze zainteresowanie wydarzeniami w swoim otoczeniu; - mniejsze zainteresowanie działaniami i planami innych; - mniejsze zainteresowanie przyjaciółmi i rodziną; - ograniczony udział w zajęciach; - mniejsza wytrwałość w utrzymywaniu lub wykonywaniu zadań lub czynności.
<p>Wymiar B3</p>	<p><u>Zmniejszona ekspresja/reaktywność emocjonalna</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mniej spontaniczne wyrażanie emocji; - mniejsza czułość; - ograniczone wyrażanie emocji w odpowiedzi na pozytywne lub negatywne wydarzenia; - mniejsze przejmowaniem się wpływem swoich działań na innych ludzi; - mniejsza empatia;

Kryterium C Kryteria wykluczające	Powyższych objawów nie można wytłumaczyć wyłącznie chorobą psychiczną, niepełnosprawnością intelektualną, fizyczną, ruchową oraz zmianami świadomości wywołanymi przez substancje psychoaktywne.
Kryterium D Nasilenie	Objawy powodują klinicznie istotnie upośledzenie życia osobistego, społecznego, zawodowego i/lub innych ważnych obszarów funkcjonowania życia codziennego. <u>Pogorszenie musi stanowić zmianę</u> w porównaniu do typowego zachowania osoby chorej.

Źródło: Tłumaczenie własne na podstawie Miller i in. (2021)

Mimo wszystko, nadal pozostaje wiele wątpliwości na poziomie neuropsychologicznym dotyczących natury apatii. Jaka jest natura zaburzeń motywacji? Czy osoba chora jest w stanie tworzyć plany działania, ale nie jest w stanie wcielić ich w życie (podjąć ostatecznej inicjatywy), co zgodnie z sugestią Stussa byłoby manifestacją zaburzeń funkcji wykonawczych? Czy być może zaburzeniu ulega już sama zdolność do formułowania celów? Czy emocje przeżywane przez te osoby faktycznie mają niższy stopień nasilenia i „bledną”, czy też część nieprzyjemnych emocji towarzyszących apatii jest wynikiem wtórnego obniżenia zdolności do realizacji działania? Kolejną wątpliwość budzi pytanie, czy apatia jest częścią zespołu zaburzeń funkcji wykonawczych czy zmienną niezależną jedynie korelującą z zaburzeniami funkcji wykonawczych, np. ze względu na sąsiedztwo neuroanatomiczne? Czy apatia jest zaburzeniem homogenicznym? Czy można wyróżnić w jej zakresie różne podtypy, w tym taki z dominantą zaburzeń funkcji wykonawczych? Na powyższe pytania dotychczas przeprowadzone badania nie udzielają jednoznacznej odpowiedzi.

2.3.2. Neuromarkery apatii

Apatia jest związana ze zmniejszeniem objętości istoty szarej lub deficytami funkcjonalnymi w przednim i tylnym zakręcie obręczy (Benoit & Robert, 2011), a także grzbietowo-bocznym dolnym zakręcie czołowym oraz wyraźnym zmniejszeniem transmisji dopaminy w prążkowie (Remy i in., 2005). Badania neuroobrazowe oraz metaanaliza

dotycząca zdolności sprawowania kontroli poznawczej mierzona testem Stroopa ujawniły, że obszary zaangażowane w kontrolę to głównie przednia część kory zakrętu obręczy i grzbietowo-boczna kora przedczołowa (Roberts & Hall, 2008). Analogicznie, badania dotyczące apatii w przebiegu choroby Alzheimera wykazały, że najbardziej adekwatnym korelatem neuroanatomicznym jest przednia część zakrętu obręczy, podczas gdy w demencji naczyniopochodnej są to jądra podstawy (Starkstein & Brockman, 2018). Rolę przedniego zakrętu obręczy w apatii podkreślali również Stuss i Alexander (2000). Powyższe badania dowodzą związków apatii z obniżeniem aktywności konkretnych sieci neuronowych zaangażowanych w kontrolę poznawczą. Co więcej, takie zależności nie potwierdzają się w innych zadaniach, podczas wykonywania których angażowana jest kora przedczołowa – pozostałe subprocesy wykonawcze były niezależne od występowania apatii (Pagonabarraga i in., 2015). Pagonabarraga i in. (2015) zasugerowali na podstawie analizy wcześniej przeprowadzonych przez różnych autorów badań, cztery główne przejawy apatii, przy czym każdemu z nich przypisano inne korelaty neuroanatomiczne oraz sposoby modulacji farmakologicznej:

(1) zaburzenia układu nagrody objawiające się stopniem emocjonalnym – zmiany w obrębie kory oczodołowo-przyśrodkowej, brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej, przedniego zakrętu obręczy, ciała migdałowatego i brzuszno-przyśrodkowego prążkowiec, istoty czarnej oraz brzusznej części nakrywki;

(2) cierpienie emocjonalne – negatywny afekt związany ze smutkiem i utratą nadziei – zmniejszona aktywność w obszarach podmodzelowatych i grzbietowej części kory zakrętu obręczy oraz grzbietowo-bocznej kory przedczołowej;

(3) zaburzenia funkcji wykonawczych – boczna część kory przedczołowej, boczne części jądra ogoniastego i skorupy, przednia część zakrętu obręczy;

(4) zubożenie ilości działań inicjowanych samodzielnie – istota czarna, przyśrodkowa część nakrywki, wewnętrzna część gałki bladej, środkowo-boczne i przednie wzgórze, boczno-przyśrodkowa część kory przedczołowej (obszar dodatkowej kory ruchowej, przednia część zakrętu obręczy).

Rolą badań neurobiologicznych jest również określenie specyficznych korelatów anatomicznych oddzielnie dla depresji i apatii. Choć w niektórych pracach podkreśla się podobieństwo patofizjologiczne obu objawów – mechanizm depresji może bowiem wiązać się z chorobami naczyniowymi, atrofią hipokampa, wyższym poziomem beta-amyloidu oraz białka tau, zmniejszeniem działania czynników neurotroficznych czy zapaleniem w obszarze układu nerwowego (Byers & Yaffe, 2011), inne badania wskazują na specyficzne dla obu zaburzeń neuromarkery. U osób z apatią odnotowuje się większą objętość hiperintensywnej istoty białej w płatach czołowych w porównaniu do osób bez apatii. Tymczasem u osób z depresją stwierdza się większą objętość hiperintensywnej istoty białej w prawym płacie ciemieniowym (Starkstein i in., 2009). W przebiegu otępienia czołowo-skroniowego obserwuje się znaczące nasilenie apatii u osób ze ścięciem prawej okolicy czołowej i skroniowo-ciemieniowej. W przeciwieństwie do osób z apatią, u pacjentów z depresją nie zaobserwowano ścięć kory w obszarze czołowym, w tym obszarze przedniego zakrętu obręczy (Basavaraju i in., 2022). W innych badaniach wykazano, że ważnym substratem neuroanatomicznym apatii są zmiany neurodegeneracyjne obserwowane w obszarze płata skroniowego, w tym zmniejszenie objętości hipokampa. Choć teoria zaburzeń pracy podkorowo-czołowych jako prawdopodobnej przyczyny apatii została potwierdzona, apatia może pojawiać się również u osób, u których odnotowuje się głównie lezje skroniowe, co wyjaśnia jej wysokie rozpowszechnienie na wczesnym etapie otępienia o typie Alzheimerowskim (Matuskova i in., 2021). W przebiegu choroby małych naczyń, obniżona aktywność sieci połączeń istoty białej była skorelowana z apatią, ale nie z nasileniem depresji.

Wyniki tego badania sugerują, że zaburzenia konkretnych podsięci mogą być bezpośrednią przyczyną apatii i wyjaśniać mechanizm leżący u podstaw zaburzeń inicjowania działania i podejmowania decyzji wymagających wysiłku (Tay i in., 2019). Biomarkery opracowane na podstawie składu płynu mózgowo-rdzeniowego zakładają występowanie depozytów beta-amyloidu i białka tau w okolicach frontalnych w przebiegu apatii (Mori i in., 2014), natomiast w przypadku depresji ujawniono istotny związek wskaźnika beta-amyloidu 42 / beta amyloidu 40 w osoczu (Miao i in., 2022).

2.3.3. Leczenie apatii

W leczeniu apatii za skuteczny lek uznano metylofenidat, który jako pochodna amfetaminy jest inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i norepinefryny, w związku z czym przejawia działanie silnie stymulujące. Najczęściej stosuje się go w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Jego skuteczność w leczeniu apatii jest spójna z hipotezą o roli sieci czołowo-podkorowych w rozwoju objawów apatii (Padala i in., 2018; Roth i in., 2007). Inną grupą leków, o częściowo udowodnionej skuteczności w leczeniu apatii na grupie osób z demencją i po urazach czaszkowo-mózgowych, są inhibitory acetolochinesterazy (Drijgers i in., 2009). Nie wszystkie badania jednak potwierdzają ich pozytywny wpływ na redukcję objawów apatii (Frakey i in., 2012). Mimo to są uznawane za złoty standard leczenia apatii o najwyższej udowodnionej skuteczności (Berman i in., 2012). Częściowo skuteczna może okazać się memantina, antagonist receptoru NMDA, stosowany jako lek o działaniu prokognitywnym. Mało jest dowodów na temat ewentualnej skuteczności leków przeciwpsychotycznych. Do tej pory prowadzone badania kliniczne sugerują nieskuteczność leków przeciwpadaczkowych, w psychiatrii powszechnie stosowanych jako stabilizatory nastroju oraz klasycznych leków przeciwdepresyjnych, czyli inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (Berman i in., 2012). Nieskuteczność leków przeciwdepresyjnych również potwierdza hipotezę o niezależności obu zaburzeń. Podejmowano próby zastosowania

neurostymulacji w celu wygenerowania pobudzenia u osób z apatią. W tym celu zaproponowano stymulację przeczaszkową prądem stałym lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej osobom z chorobą Alzheimera w umiarkowanym stadium choroby. Nie uzyskano jednak istotnej poprawy (Suemoto i in., 2014).

Dotychczas przeprowadzono szereg przeglądów systematycznych na temat skuteczności oddziaływań nefarmakologicznych w apatii, lecz nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań. Najczęściej analizowane sposoby oddziaływań to: spotkania terapeutyczne, ćwiczenia fizyczne, muzykoterapia, terapie multisensoryczne, terapia ze zwierzętami oraz specjalne programy opieki (Brodaty & Burns, 2012). Autorzy przeglądu systematycznego (Brodaty & Burns, 2012) wskazują, że najbardziej skuteczne okazują się być indywidualne oddziaływania terapeutyczne. W innym przeglądzie systematycznym wskazano na skuteczność oddziaływań muzykoterapeutycznych (Goris i in., 2016). W grupie osób z apatią (będącej konsekwencją urazu mózgu) efektywna była terapia neuropsychologiczna zaburzonych procesów poznawczych oraz muzykoterapia (Lane-Brown & Tate, 2009). Inną wartą uwagi formą oddziaływań okazał się być symulowany model zmniejszonej opieki, który poprawiał zaangażowanie pacjentów, w tym przejawiania własnej inicjatywy. Arteterapia wydaje się być skuteczna w stymulacji funkcji psychomotorycznych (Theleritis i in., 2018). Zaletą oddziaływań nefarmakologicznych jest ich bezpieczeństwo i brak skutków ubocznych. Wymagają jednak zaangażowania czasu oraz wytrwałości, także ze strony opiekunów lub bliskich osób chorych.

2.4 Przedni system uwagowy

2.4.1. Energetyzacja, monitoring oraz nastawienie na zadanie

Badania wykazały, że zaburzenia uwagowe są powszechne u osób z chorobą Parkinsona i często korelują z zaburzeniami funkcji wykonawczych (Dujardin i in., 2013).

Uwaga, podobnie jak zaburzenia wykonawcze, jest terminem niejednoznacznym i heterogenicznym, co oznacza, że do tej pory opracowano wiele modeli uwagi, na które składają się różne procesy szczegółowe. Naukowcy zajmujący się procesami uwagi nie są zgodni, co do ostatecznej konceptualizacji, stąd w zależności od teorii można spotkać się z różną operacjonalizacją zmiennych uwagowych i sposobem ich pomiarów.

Jedną z powszechnie cytowanych współczesnych koncepcji uwagowych jest teoria Posnera i Fernandez-Duque (Fernandez-Duque & Posner, 2001). Na podstawie przeprowadzonych badań neuroobrazowych zaproponowali trzelementowy model uwagi, w skład którego wchodzi: czujność, orientacja oraz uwaga związana z funkcjami wykonawczymi. W tej teorii uwydatniają się uwagowe różnice funkcjonalne, od leżących u podłoża procesów podstawowych rozumianych jako czujność, do tych najbardziej złożonych, wykonawczych, związanych z płacami czołowymi. Czujność jest rozumiana przez Posnera jako zdolność do osiągnięcia i podtrzymywania stanu pobudzenia, co może być badane w dwojaki sposób: poprzez zadania ostrzegawcze i zadania długiego wykonywania (ang. *warning tasks*; *continuous performance tasks*). Reakcja na sygnał ostrzegawczy jest zazwyczaj automatyczna. Gotowość może być również wzbudzona poprzez zachętę do wyczekiwania konkretnego bodźca. Orientowanie natomiast to selektywna reakcja na docierające sygnały sensoryczne. W przypadku orientowania uwagi wzrokowej odruch orientacyjny zazwyczaj wiąże się z przekierowaniem wzroku na bodziec, ale możliwa jest także priorytetyzacja systemu uwagowego bez wykonywania ruchu gałką oczną. Uwaga wykonawcza, według Posnera, miałaby być ściśle powiązana z procesami kontroli, przełączania pomiędzy zadaniami, planowania, rozwiązywania zadań konfliktowych, wyszukiwania błędów i alokacją zasobów uwagowych według potrzeb. W powyższych procesach uczestniczy przednia część zakrętu obręczy, która moduluje zarówno procesy poznawcze, jak i emocjonalne (Posner & Rothbart, 1998). Na podstawie zaproponowanej teorii zaprojektowano test badania uwagi (ang. *Attention*

Network Test, ANT), na który składa się pomiar czujności, orientowania oraz uwagi wykonawczej. Wyniki badania przeprowadzonego kilkanaście lat po publikacji oryginalnego testu sugerują jednak brak niezależności prób, co oznacza, że poszczególne kategorie nie są wyłączne i po części od siebie zależne (MacLeod i in., 2010).

Komplementarną do modelu Posnera jest teoria Donalda Stussa, w myśl której sformułowany został model przedniego systemu uwagowego (ang. *Anterior Attentional System*), na który składają się trzy procesy: (1) energetyzacja, (2) monitoring, (3) nastawienie na zadanie. Za podstawowy aspekt przedniego systemu Stuss uznał energetyzację (ang. *energization*), rozumianą jako proces inicjowania i podtrzymywania uwagowego. Energetyzacja jest nadrzędna w stosunku do pozostałych zmiennych systemu: monitoringu (ang. *monitoring*) oraz nastawienia na zadanie (ang. *task setting*). Przymiotnik przedni sugeruje frontalną lokalizację neuroanatomiczną. W przeciwieństwie do Posnera, który przypisał okolicom czołowym wyłącznie funkcję kontroli złożonych czynności wykonawczych, Stuss uwzględnił w teorii uwagowej aspekt inicjowania reakcji. Biorąc pod uwagę, że większość współczesnych badaczy za najważniejsze cechy uwagi uznaje selektywność, podzielność, podtrzymywanie oraz przełączanie (Maruszewski, 2011), koncepcja Stussa uznająca inicjowanie reakcji jako zmienną uwagową wydaje się być podejściem dość rewolucyjnym.

Badania weryfikujące powyższą koncepcję zostały przeprowadzone z udziałem osób z wybiórczymi uszkodzeniami płatów czołowych za pomocą autorskiej metody pomiarów czasów reakcji zwanej ROtmann Baycrest Battery (ROBBIA) oraz klasycznych testów neuropsychologicznych, takich jak test Stroopa czy test fluencji słownej. Wyniki badań wykazały zmniejszoną energetyzację w zakresie systemów potrzebnych do podejmowania decyzji oraz inicjowania odpowiedzi u osób z lezjami w okolicach przyśrodkowych, przy czym częściej u osób, gdy lezja występowała po prawej stronie. Energetyzacja zakłada adekwatne wzbudzenie neuronalne w sytuacji pojawienia się bodźca. Bez energetyzacji lub w wyniku jej

obniżenia wzorce reagowania mogą nie być wydajne. W przypadku zaburzeń energetyzacji odnotowano: (1) wydłużone czasy wykonania zadań mierzących prosty czas reakcji (wymagających reagowania bez podejmowania decyzji); (2) proporcjonalnie dłuższy czas reakcji w zadaniu wymagającym podejmowania decyzji; (3) niezdolność do utrzymania przygotowania odpowiedzi (ang. *preparation respond*); (4) niezdolność do podtrzymywania reakcji w krótkich interwałach czasowych. Dodatkowo zaobserwowano obniżony wynik w postaci mniejszej liczby wygenerowanych słów w teście fluencji słownej oraz większą liczbę błędów i wolniejsze nazywanie w próbach konfliktowych Stroopa. Różnice czasowe w reakcjach na bodźce pojawiające się po różnych interwałach czasowych w różnych zadaniach (od kilku sekund do jednej minuty sugerują) sugerują, że obszar prawej okolicy przysrodkowej jest istotny zarówno dla wzbudzenia początkowego pobudzenia, jak i jego podtrzymania. Stuss sugerował jednak, że możliwe są nieznaczne różnice w lokalizacji neuronalnej w przypadku procesów inicjowania i podtrzymywania działania. Według Stussa, powyższe wyniki wydają się być spójne z rezultatami innych badań dotyczących funkcji górno-środkowego płata czołowego (ang. *superior medial frontal cortex*), a także zgodne z teorią wyjaśniającą mechanizm Stroopa, w której kładzie się nacisk na podtrzymywanie siły aktywacji intencji. W podteście koncentracji testu ROBBIA (ang. *concentrate*) u osób z wybiórczymi uszkodzeniami górno-środkowych obszarów płatów czołowych zaobserwowano wydłużone czasy reakcji, których nie można wyjaśnić efektem zmęczenia, ponieważ te obserwowano od pierwszych bodźców. Spowolnienie w zakresie formułowania odpowiedzi zostało zinterpretowane jako pobudzenie niewystarczające do zainicjowania reakcji. Ponadto, podczas wykonywania zadania aktywowany był dodatkowy obszar motoryczny (ang. *supplementary motor area, SMA*) oraz obszar preSMA (ang. *pre-supplementary motor area, preSMA*). Aktywność w przedSMA, według niektórych badaczy, odzwierciedla neuronalną reprezentację intencji (Lau i in., 2004). PreSMA ma liczne połączenia z korą przedczołową (Wang i in., 2005). Podkreśla

się także jej szczególną rolę w wybranych wykonawczych procesach uwagowych: podtrzymywaniu pamięci operacyjnej, monitoringu i rozwiązywaniu zadań konfliktowych oraz przełączaniu się pomiędzy zadaniami (Garavan i in., 2003; Kennerley i in., 2004; Nachev i in., 2007; Pollmann & von Cramon, 2000). PreSMA pełni także istotną rolę w sprawowaniu kontroli wolicjonalnej w sytuacjach wymagających zahamowania reakcji na bodźce konkurujące (Nachev i in., 2007). SMA natomiast posiada bezpośrednie projekcje do rdzenia kręgowego oraz kory motorycznej (Luppino i in., 1993, 1994; Nachev i in., 2007). Aktywacja SMA i preSMA w zadaniu pomiarów czasów reakcji wydaje się być zatem zbieżna z do tej pory zgromadzoną wiedzą na temat ich funkcjonalności.

Wyniki kilku badań neuropsychologicznych przeprowadzonych na osobach z chorobą Parkinsona wykazały deficyty w zakresie prostych czasów reakcji, podczas gdy czasy reakcji wymagające dokonania wyboru były zbliżone do tych, które uzyskiwały osoby zdrowe z grupy porównawczej (Bloxham i in., 1984; Goodrich i in., 1989; Pullman i in., 1990; Stuss i in., 1995). Według autorów powyższych prac nietypowa rozbieżność może sugerować deficyty procesów przygotowawczych, które są szczególnie zaangażowane w przypadku wykonywania zadań prostych czasów reakcji. Podobny wzorec wyników obserwowano u osób z ogniskowymi lezjami w okolicy płatów czołowych (Alivisatos & Milner, 1989; Stuss i in., 1995). W innych badaniach przytaczanych przez Stussa, wykazano, że powyższy efekt występował wyłącznie u osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzano profil poznawczy odpowiadający zaburzeniom pracy struktur czołowych (Stuss i in., 1995). Zakłada się, że uwaga obejmuje także fazę przygotowawczą, która poprzedza wystąpienie bodźca i jest reprezentowana wewnętrznie. Należy do procesów sterujących góra-dół (ang. *top-down processes*). Badania przeprowadzone za pomocą przezczaszkowej stymulacji mózgu dowodzą, że czynność przygotowawcza jest przyczynowo związana z późniejszą selekcją uwagi oraz wynikami testów behawioralnych (Battistoni i in., 2017). Według Stussa i Aleksandra (2007),

za przewidywanie wystąpienia bodźca odpowiada system monitorujący, który pokrywa się koncepcyjnie z uwagą przygotowawczą. Uwaga przygotowawcza powoduje preaktywację selektywnych neuronów w korze wzrokowej jeszcze przed pojawieniem się bodźca. Prawdopodobnie jest to ogólny mechanizm, który może działać na wielu poziomach reprezentacji (Battistoni i in., 2017). Przygotowawcza aktywność związana z uwagą w korze wzrokowej posiada dobre ugruntowanie empiryczne w zakresie uwagi przestrzennej. Skupieniu uwagi na wybranym miejscu w przestrzeni towarzyszy zwiększona aktywność podstawowa w częściach kory wzrokowej, które są uwrażliwione na pojawienie się bodźca w spodziewanej lokalizacji. Niektórzy naukowcy sugerują podobieństwa uwagi przygotowawczej i pamięci operacyjnej, ponieważ w typowym zadaniu angażującym pamięć operacyjną musi zostać utrzymany okres retencji informacji bez stymulacji sensorycznej i ważne wskazówki odnośnie bodźca muszą być utrzymane w pamięci w fazie wyczekiwania. Gdy występuje opóźnienie czasowe pomiędzy nastawieniem na wyszukanie a wykryciem celu, przygotowanie uwagowe aktywizuje pamięć roboczą. Również uwaga może dynamicznie modulować zawartość pamięci operacyjnej, nadając priorytet wewnętrznym reprezentacjom w trakcie interwału retencji. Związki pomiędzy powyższymi konstruktami powodują aktywację kory wzrokowej podczas fazy przygotowania uwagowego i podczas utrzymywania informacji w pamięci roboczej (Battistoni i in., 2017).

Monitoring pozwala sprawować kontrolę nad wykonywanym w danym momencie zadaniem, co polega na weryfikacji jakości oraz wdrażania ewentualnych zmian zachowania. Może odbywać się na wielu poziomach m.in. podczas aktualnego działania, przewidywania wystąpienia bodźca czy kontroli pod kątem popełnionych błędów. Jeżeli system uwagowego monitoringu wykryje nieprawidłowość, implementowane są zmiany naprawcze. Monitoring neuroanatomicznie koreluje z aktywnością prawej bocznej części płata czołowego (Stuss & Alexander, 2007). Osoby z zaburzeniami monitoringu w badaniu Stussa i Alexandra (2007)

prezentowały trudności w zakresie kontroli interwałów czasowych pomiędzy bodźcami oraz popełniały znacząco więcej błędów. Uszkodzenia zarówno środkowo-górnego obszaru jak i prawego bocznego płata czołowego mogą, według Stussa, skutkować wolniejszym tempem reakcji, a same procesy leżące u podłoża tego spowolnienia mogą być różne, tzn. mogą być spowodowane uszkodzeniami różnych obszarów mózgu lub być wynikiem upośledzenia procesów energetyzacji lub monitoringu.

Każde zadanie angażujące proces uwagi wymaga odpowiedniego nastawienia na bodziec i reakcję (ang. *task- setting*). Nastawienie na zadaniem, czyli powiązanie bodźca z reakcją może być konieczne na początku zadania i wymaga jasno określonych kryteriów. W badaniu eksperymentalnym osoby z uszkodzeniami zlokalizowanymi w lewej bocznej okolicy czołowej popełniali istotnie więcej błędów o typie fałszywie pozytywnych rozpoznań, co zinterpretowano jako zaburzenie nastawienia na zadanie (Stuss & Alexander, 2007).

Stuss podkreślał również istotną rolę przedniej części zakrętu obręczy w procesie energetyzacji. Uszkodzenie tej struktury miałooby skutkować skrajnym przejawem zaburzenia energetyzacji, czyli akinezą lub apatią (Alexander & Stuss, 2000; Henri-Bhargava i in., 2018; Stuss & Alexander, 2000) Analogicznie, Fernandez-Duque i Posner (Fernandez-Duque & Posner, 2001) uznają przednią część zakrętu obręczy za integralną składową neuroanatomiczną systemu uwagowego, pośredniczącą pomiędzy procesami frontalnymi (w tym związanymi z pamięcią operacyjną) a tylnymi procesami percepcyjnymi. Uwaga w tym wypadku inicjuje sprawczą aktywność. Warto zaznaczyć, że zarówno przednia część zakrętu obręczy, jak i przyśrodkowa część płatów czołowych powinny być rozumiane raczej jako struktury dystrybuujące zasoby energetyczne, a nie jej pierwotne źródło.

2.4.2. Energetyzacja a system aktywacji tworzącego siatkowatego

Zgodnie z aktualną wiedzą neurobiologiczną, energia, czyli pobudzenie kory mózgowej niezbędne do zainicjowania reakcji w nowej sytuacji, jest wynikiem pracy układu

siatkowatego i obejmuje współpracę struktur rozciągających się pomiędzy pniem mózgu a śródmózgowiem. Szacuje się, że w skład tworu siatkowatego wchodzi około 96 jąder. Neurony tej struktury silnie się rozgałęziają, tworząc część wstępującą i zstępującą. Gałęzie wstępujące unerwiają rozległe części kory mózgu, wybiórczo zwiększając pobudzenie i uwagę w wybranym obszarze. Część wstępująca w okolicach wzgórza może decydować o selektywnym pobudzeniu różnych ośrodków zmysłowych i uwrażliwiać je na odbiór konkretnych informacji. Dzięki temu możliwe jest szybkie przełączanie się pomiędzy stanem większego skupienia w zakresie różnych zmysłów. Inne części wstępujące mogą niespecyficznie pobudzać korę mózgową (Maruszewski, 2011). Włókna, które składają się na gałęzie wstępujące, mają charakter zarówno pobudzający jak i hamujący, a rodzaj przekaźnictwa jest zróżnicowany i zawiera serotoninę, noradrenalinę, acetylocholinę i dopaminę. Przykładowo grupy jąder szwu unerwiają obszary przodomózgowia, selektywnie zwiększając lub zmniejszając gotowość jednostki do reakcji (Mesulam, 1995). Grzbietowe części przedniego zakrętu obręczy mają powiązania z korą przedczołową oraz strukturami ciemieniowymi, a także obszarami motorycznymi i przednim polem wzrokowym. Przednia część zakrętu obręczy stanowi zatem swoistą stację „przekaźnikową”, modulującą procesy dół-góra, ale także górą-dół, ponieważ łączy się z układem siatkowatym. Przykładowo przyczynia się do zstępującej modulacji bólu poprzez jądro grzbietowo-siatkowate (Zhang i in., 2005). Także system aktywacyjny rozpoczyna się w tworze siatkowatym i ostatecznie dociera do obszarów czołowych, które potrzebują pobudzenia do działania, a jednocześnie są w stanie tą energią dystrybuować.

2.4.3. Zaburzenia energetyzacji a apatia

Według Henri-Bhargava, Stussa i Freedmana (2018) jednym z przejawów zaburzeń energetyzacji może być apatia. Przy czym autorzy zaznaczali, że tylko niektóre postaci apatii można uznać za wynikające z deficytów energetycznych. Według powyższych autorów

definicja apatii jako zespołu amotywacyjnego może prowadzić do błędnego wnioskowania o podstawowych mechanizmach apatii. Według tej koncepcji zaburzenie motywacji do działania spowalnia oczekiwaną szybkość reakcji. Tymczasem, według tych samych autorów, hipotetycznie apatia może być zaburzeniem braku inicjacji działania i odpowiedzi na bodziec. Zgodnie z tą ideą niekoniecznie osobom dotkniętym tym zaburzeniem brakuje woli działania, ale problemem jest wykonawstwo, tj. przełożenie planu na działanie, co może wynikać z uszkodzeń przyśrodkowych części kory przedczołowej lub z obniżenia aktywności tych rejonów z powodu niedostatecznego pobudzenia płynącego z pętli podkorowo-czołowych. Podkreśla się, że deficyty energetyzacji mogą być obserwowane w przypadku zaburzeń systemu połączeń jąder podstawy i kory przedczołowej lub obniżonej wydolności energetycznej tych połączeń często obserwowanej w przebiegu choroby Parkinsona (Henri-Bhargava i in., 2018; Levy & Dubois, 2006).

2.5. Anozognozja

Anozognozja w neuropsychologii to szeroko rozumiane zaburzenie krytycyzmu, czy inaczej mówiąc wglądu, w tym nieświadomość własnych objawów chorobowych (Yoo i in., 2020). Jest diagnozowana w przypadku wielu zespołów neurologicznych, np. pomijania stronnego oraz zespołów neurodegeneracyjnych. Powszechnie występuje u chorych z otępieniem o typie Alzheimerowskim, dlatego większość badań dotycząca podstawowych mechanizmów tego zjawiska jest prowadzona właśnie na tej grupie chorych. Metaanaliza badań skupiających się na weryfikacji źródeł neuroanatomicznych anozognozji (w grupie osób z otępieniem o typie Alzheimerowskim) wykazała, że obszary najczęściej korelujące z zaburzeniami wglądu to: dolny zakręt czołowy, przednia część zakrętu obręczy i przyśrodkowa część płata skroniowego (Hallam i in., 2020). Inne kluczowe regiony to: górny zakręt czołowy, przyśrodkowy zakręt czołowy, kora oczodołowo-czołowa, tylna część zakrętu obręczy oraz

wyspa. Tak więc, uogólniając, są to obszary zlokalizowane frontalnie, częściowo pokrywające się z neuratomicznymi korelatami apatii, co może wyjaśniać obserwowane w innych badaniach tendencje do współwystępowania tych zjawisk. Między innymi Starkstein i współpracownicy zauważyli, że anozognozja może stanowić istotny predyktor apatii w przebiegu choroby Alzheimera (Starkstein i in., 2010).

W przypadku choroby Parkinsona, zaburzenia wglądu mogą dotyczyć zarówno zaburzeń poznawczych jak i ruchowych oraz innych objawów. Przykładowo w badaniach, których celem było zrozumienie deficytu samoświadomości w zakresie ruchów dyskinetycznych ujawniono, że osoby z anozognozą, które obserwują nadmiarowe ruchy w lustrze, nie zgłaszają odmiennego uczucia, od typowego ruchu (Jenkinson i in., 2009). Wynik tego badania potwierdza hipotezę, że właściwa samoświadomość motoryczna jest wynikiem porównania pomiędzy ruchem zamierzonym, a rzeczywiście wykonanym. Świadomość błędów ruchowych pojawia się w momencie zauważenia rozbieżności między ruchem zamierzonym a faktycznym. Brak zdolności do zaobserwowania tej rozbieżności objawia się zaburzeniami wglądu w nasilenie deficytów ruchowych. Szacuje się, że obniżony krytycyzm oceny problemów ruchowych może dotyczyć od 30% do 50% wszystkich osób z chorobą Parkinsona (Maier & Prigatano, 2017). Zaobserwowano także obniżony wgląd wobec prezentowanych objawów psychotycznych (Barnes & David, 2001)

W badaniach weryfikujących wgląd pacjentów z chorobą Parkinsona w ich objawy poznawcze wykazano poważne niedoszacowanie problemów poznawczych u około 21% chorych z łagodnymi problemami poznawczymi (Yoo i in., 2020). W tych samych badaniach zaobserwowano, iż osoby z zaburzeniami wglądu uzyskują istotnie niższe wyniki w deklaracyjnych testach depresji, co potwierdza hipotezę podwyższonego autokrytycyzmu w przebiegu depresji (Yoo i in., 2020). Przeciwnie, depresja zdaje się korelować z przeszacowaniem i wyolbrzymianiem problemów poznawczych u chorych (Orfei i in., 2018).

Istotnym pytaniem jest zatem, czy anozognozja jest czynnikiem ochronnym depresji oraz czy kluczowym czynnikiem depresji jest zachowany wgląd? Podobny wzorzec przeszacowań ujawnił się w innych badaniach. Zaobserwowano rozbieżności pomiędzy wynikami w kwestionariuszach samoopisowych (weryfikujących funkcje wykonawcze w życiu codziennym) a pomiarami obiektywnymi (Koerts i in., 2012). Niezgodności miały charakter dwustronny, a więc nie wszystkie osoby, u których obiektywnie stwierdzono problemy wykonawcze raportowały je w teście samoopisowym oraz na odwrót, niektóre osoby zgłaszały więcej trudności w życiu codziennym niż ujawniono w diagnozie standaryzowanej. Warto zaznaczyć, że w powyższym badaniu zastosowano test FAB (ang. *Frontal Assessment Battery*), który choć jest opisywany jako rzetelne i trafne narzędzie do pomiaru funkcji wykonawczych w przebiegu choroby Parkinsona (zwłaszcza do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych na pierwszym poziomie) (Bezdicek i in., 2017), powszechnie uznawany jest za test stosunkowo łatwy. Część rozbieżnych ocen może zatem wynikać z niewystarczającego pomiaru funkcji wykonawczych ograniczonego do zastosowania wyłącznie jednej, w dodatku mało ekologicznej metody. Badania nad anozognozją są metodologicznie wymagające, ponieważ zaburzenie krytycyzmu, które dość łatwo można zaobserwować w bezpośrednim kontakcie z pacjentem, może być trudno uchwytnie w standaryzowanych metodach ilościowych. Po pierwsze obiektywne badanie neuropsychologiczne powinno być jak najbardziej ekologiczne i mierzyć dokładnie te same aspekty funkcjonowania, co kwestionariusze samoopisowe służące pomiarom anozognozji wypełniane przez pacjentów i ich opiekunów. Metody neuropsychologiczne mogą charakteryzować się wysoką czułością i uchwycić problemy neuropsychologiczne, które jeszcze na co dzień (np. dzięki stosowanym kompensacjom) nie muszą się ujawniać w znaczącym nasileniu. Często wykorzystywana do badania anozognozji metoda *peer ratingu*, a więc określania zbieżności samooceny i oceny osoby bliskiej jest również krytykowana (Paunonen & O'Neill, 2010), ponieważ nawet u osób bez żadnych

zaburzeń neurologicznych dochodzi do zniekształcania rzeczywistości i popełniania błędów poznawczych w dokonywaniu samooceny. Przykładowo grupa osób z zaburzeniami osobowości o typie narcystycznym może mieć tendencję do fałszywej autoprezentacji. Dlatego są potrzebne badania eksperymentalne, które dobrze zaprojektowane, mogłyby pomóc w znalezieniu odpowiedzi na precyzyjne pytania badawcze.

Krytycyzm zdaje się obniżać wraz z postępem choroby i nasilaniem się deficytów poznawczych, zwłaszcza dysfunkcji wykonawczych (Orfei i in., 2018). Częstość występowania anozognozji zwiększa się wprost proporcjonalnie do pogarszania stanu poznawczego, co jest analogiczne do wzorca obserwowanego w otępieniu o typie Alzheimerowskim (Orfei i in., 2018; Spalletta i in., 2012). W badaniu Orfei i in. (2018) wykazano powiązania z nasileniem wybranych zaburzeń neuropsychiatrycznych oraz występowania anozognozji, co według autorów może sugerować wspólne podłoże patogenetyczne chorób neurodegeneracyjnych oraz psychiatrycznych.

W chorobie Parkinsona zaobserwowano również deficyt oceny skuteczności własnego węchu, określane mianem anozognozji węchowej (White i in., 2016). Okazuje się, że osoby chore mają skłonność do przeceniania wrażliwości własnego węchu, pomimo, że obiektywnie jest on znacząco upośledzony, co naraża je na trudności ze wczesnym rozpoznawaniem zagrożenia w otoczeniu (np. nierozpoznanie zapachu dymu, czy zepsutej żywności).

Obniżona zdolność do dokonania obiektywnej samooceny w przypadku znaczącej grupy osób z chorobą Parkinsona niesie ze sobą istotne implikacje praktyczne. Należy wziąć pod uwagę, że chorzy mogą nieadekwatnie wypełniać kwestionariusze, np. do pomiaru apatii. Ostatecznie uzyskane wyniki mogą więc nie odzwierciedlać rzeczywistości (Chatterjee i in., 2005), a wyniki metod kwestionariuszowych tracić swoją wiarygodność wraz z rozwojem zaburzeń poznawczych u chorego (Guercio i in., 2015). Z tego względu w badaniach osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz demencją należałoby skorzystać z metodologii

peer ratingu, która choć krytykowana, w tym przypadku może pozwolić na uzyskanie bardziej wiarygodnej informacji o rzeczywistym zachowaniu chorego.

Rozdział III - Obciążenie i jakość życia opiekunów osób z chorobą Parkinsona

W poniższym rozdziale przedstawione zostaną predyktory oraz konsekwencje wysokiego poczucia obciążenia opiekunów. Predyktory zostały podzielone na dwa podtypy: zwiększające oraz redukujące obciążenie. Na zakończenie opisano sposoby oddziaływań wspierające opiekunów w pełnionej przez nich roli.

3.1. Problematyka obciążenia opiekunów

Objawy chorobowe ujawniające się u osób z chorobą Parkinsona mogą oddziaływać na ich środowisko rodzinne. W zależności od profilu symptomów ruchowych, neuropsychiatrycznych, poznawczych, etapu choroby oraz zasobów pacjenta (psychologicznych, czy rezerwy poznawczej) osoby chore w pewnym momencie mogą potrzebować znaczącego wsparcia ze strony otoczenia (zazwyczaj rodziny i krewnych) w zakresie wykonywania codziennych czynności. Czasami rodzina podejmuje decyzję o umieszczeniu chorego w specjalnym ośrodku oferującym całodobową zinstytucjonalizowaną opiekę medyczną (Wetmore i in., 2019). Potrzeba wsparcia ze strony opiekunów nieformalnych (rodzinnych) może generować u nich tzw. poczucie obciążenia. Termin poczucie obciążenia opieką został zaproponowany w 1980 roku przez Zarita, który zdefiniował go jako fizyczne, emocjonalne, materialne i społeczne koszty ponoszone w wyniku opieki członków rodziny nad przewlekle chorym (Zarit i in., 1980). Poczucie obciążenia może być wynikiem oddziaływania czynników obiektywnych (np. czas poświęcony opiece, możliwości finansowe) oraz psychologicznych (zasoby psychologiczne, którymi dysponuje opiekun).

Powyższa definicja sugeruje, że poczucie obciążenia może nieść ze sobą wiele negatywnych skutków dla opiekunów, takich jak obniżenie jakości życia, konsekwencje zdrowotne w postaci pogorszenia zdrowia fizycznego oraz psychicznego. Badania dotyczące poczucia obciążenia opiekunów koncentrują się głównie na opiekunach osób z chorobą Alzheimera, prawdopodobnie ze względu na jej wysokie rozpowszechnienie oraz szybką utratę

samodzielności przez chorych, którzy nawet na wczesnym etapie choroby mogą wymagać znaczącego wsparcia ze strony otoczenia (Gallagher i in., 2011). Inaczej jest w przypadku choroby Parkinsona. Część chorych może długo funkcjonować zupełnie samodzielnie. Jest to rzadki przypadek choroby neurodegeneracyjnej, w przypadku której trajektoria choroby i rokowania są niepewne i zróżnicowane (Bogucki i in., 2014). Mimo to, większość chorych po pewnym czasie będzie coraz silniej doświadczała objawów chorobowych, ostatecznie uzależniając się od pomocy rodziny. W rozdziale III przedstawione zostaną dotychczas przeprowadzone badania, w tym wyniki systematycznych przeglądów oraz metaanaliz badań dotyczących wpływu choroby Parkinsona na środowisko rodzinne, z uwzględnieniem predyktorów oraz konsekwencji poczucia obciążenia wynikających ze specyfiki choroby.

3.2. Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych wśród opiekunów

Wyniki systematycznego przeglądu i metaanaliza badań dotyczących częstości występowania zaburzeń psychicznych u opiekunów osób z demencją (na przykładzie choroby Alzheimera) wykazała, że opiekunowie częściej doświadczają problemów ze zdrowiem psychicznym, głównie lękiem i depresją, w porównaniu do populacji ogólnej oraz opiekunów osób z innymi chorobami, takimi jak niepełnosprawność po udarze czy schizofrenia. Wyniki meta-analizy wskazały, że około 33,9% opiekunów zadeklarowało znaczące nasilenie objawów depresyjnych (Sallim i in., 2015). Chociaż zarówno otępienie o typie alzheimerowskim oraz choroba Parkinsona należą do grupy chorób neurodegeneracyjnych, to w świetle badań choroba Alzheimera wydaje się być bardziej obciążającą opiekunów, z uwagi na fakt, że zaburzenia depresyjne mogą dotyczyć nawet co trzeciego opiekuna osób z chorobą Alzheimera. Mimo to, częstość występowania zaburzeń psychicznych wśród opiekunów osób z chorobą Parkinsona jest również znacząco wyższa niż w populacji ogólnej. Pojedyncze badanie przekrojowe przeprowadzone w grupie opiekunów osób z chorobą Parkinsona

wykazało rozpowszechnienie depresji na poziomie 11%, przy czym u 28% wszystkich osób rozpoznano co najmniej jedno zaburzenie psychiczne (Lee i in., 2021). Praca opublikowana rok później przez tych samych autorów sugeruje rozpowszechnienie depresji u opiekunów osób z chorobą Parkinsona oszacowane na poziomie 17% (Lee i in., 2022). Powyższe badania różniły się metodologią. Pierwsze, przeprowadzone w 2021 r. miało charakter przekrojowy, natomiast badanie opublikowane w 2022 było badaniem podłużnym, w którym uwzględniono również ocenę lekarza psychiatry, stąd jego wartość metodologiczna jest większa (wyższa wiarygodność w hierarchii dowodów naukowych). W innych badaniach częstość występowania zaburzeń depresyjnych u opiekunów osób z chorobą Parkinsona oscylowała w granicach od 14% do 35% (Carod-Artal i in., 2013; Meara i in., 1999).

3.3. Predyktory poczucia obciążenia opiekunów

Termin poczucie obciążenia jest często używany, ponieważ stanowi pojęcie „parasolowe” i miarę wpływu opieki na życie codzienne opiekuna. Jego idea jest analogiczna do zjawiska wypalenia (np. zawodowego) (Maslach, 1979; Maslach & Pines, 1977) czy zespołu wypalenia sił (Bidzan i in., 2010; Sekułowicz & Kwiatkowski, 2013), a więc zmęczenia sprawowaną rolą (Gérain & Zech, 2019; Penson i in., 2000). W literaturze przedmiotu wyróżnia się szereg czynników przyczyniających się do wyższego poczucia obciążenia. Najważniejsze kategorie predyktorów omawianych poniżej to: zmienne socjodemograficzne, nasilenie objawów ruchowych, neuropsychiatrycznych, poznawczych, zasoby psychologiczne opiekuna oraz doświadczane przez niego wsparcie społeczne.

W krytycznym przeglądzie systematycznym czynników przyczyniających się do poczucia obciążenia podsumowano wyniki 110 badań przeprowadzonych na całym świecie (warunkiem włączenia artykułu była jego publikacja w języku angielskim przed rokiem 2017)

(Mosley i in., 2017). Analizowane zmienne zostały poniżej pogrupowane według objawów związanych z chorobą.

3.3.1. Objawy ruchowe

Objawy motoryczne nasilają się wraz z czasem trwania choroby, pomimo regularnego przyjmowania leków. W stadium zaawansowanej choroby skarżą się na dyskinezy, zaburzenia chodu oraz niestabilność postawy. Poczucie obciążenia okazało się być pozytywnie skorelowane ze stopniem niepełnosprawności ruchowej (Mosley i in., 2017). Popularnym narzędziem do oceny zaawansowania choroby Parkinsona jest skala Hoehn-Yahra, składająca się z 5 stopni, gdzie 1 oznacza objawy łagodne występujące tylko po jednej stronie ciała, a 5 całkowitą niepełnosprawność – unieruchomienie w łóżku lub przewożenie na wózku inwalidzkim (Bhidayasiri & Tarsy, 2012). Analogiczne wnioski uzyskane z systematycznego przeglądu przez Mosley'a i współpracowników (2017) wyciągnęli w innym przeglądzie Leiknes wraz z zespołem (Leiknes i in., 2015) dwa lata wcześniej. W przypadku zaburzeń ruchowych istotne w kontekście zarówno poczucia obciążenia jak i problemów ze zdrowiem psychicznym opiekunów okazały się być następujące czynniki: trudności z wykonaniem podstawowych czynności życia codziennego, obniżona możliwość dbania o siebie, bardziej zaawansowane stadium choroby, wyższa dzienna dawka lewodopy, zwiększona częstotliwość upadków (Caap-Ahlgren & Dehlin, 2002; Calder i in., 1991; D'Amelio i in., 2009; Edwards & Scheetz, 2002; Greenwell i in., 2015; Leroi i in., 2009; Lyons i in., 2009; Shin i in., 2012; Tanji i in., 2013). Niektóre badania sugerują większy wpływ zaburzeń ruchowych na potomstwo, niż opiekunów współmałżonków (Shin i in., 2012). Metaanaliza 10 badań dotycząca stresujących czynników związanych z opieką osób z chorobą Parkinsona wykazała zmienne, które okazały się być istotne w kontekście obniżenia jakości życia opiekuna, ale jednocześnie pośrednio związane z nasileniem zaburzeń ruchowych, a były to stadium choroby, czas jej trwania, a także gorsze funkcjonowanie poznawcze chorych (Lau & Au, 2011). Wyniki tej samej

metaanalizy (Lau & Au, 2011) wykazały, że zaburzenia motoryczne istotnie pogarszają nastrój opiekuna.

3.3.2. Objawy neuropsychiatryczne

Nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych pacjentów spostrzegane jest jako ważniejszy predyktor poczucia obciążenia opiekunów niż problemy ruchowe chorych. Wyniki badań sugerują znaczne obciążenie opiekunów osób z chorobą Alzheimera, w przypadku której przez długi czas objawy dotyczą wyłącznie sfery poznawczej i zachowania, przy dobrze zachowanej sprawności motorycznej (Allegri i in., 2006). Zaburzenia neuropsychiatryczne występujące u chorych mogą prowadzić do niepełnosprawności, a dodatkowo wpływać na emocjonalny aspekt relacji opiekun-podopieczny. Typowymi zaburzeniami przyczyniającymi się do poczucia obciążenia opieką w przebiegu choroby Parkinsona są: depresja, zaburzenia lękowe, apatia, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia kontroli impulsów oraz snu występujące u opiekunów (Dowding i in., 2006; Greenwell i in., 2015; Leiknes i in., 2015; Mosley i in., 2017). Depresja i zaburzenia lękowe mogą wywołać patologiczny lęk separacyjny u chorego. Silny epizod depresji może wzbudzić obawę opiekuna przed ewentualnym podjęciem prób samobójczych (Mosley i in., 2017). Apatia natomiast jest zjawiskiem o niskiej świadomości społecznej. Opiekunowie, widząc typową apatyczną anergię i zaburzenia motywacji, mogą tłumaczyć te objawy zmianą osobowości lub lenistwem chorego (Cianfrocca i in., 2020). Według wiedzy autorki, do tej pory nie przeprowadzono badań weryfikujących zależności pomiędzy świadomością/poziomem edukacji na temat typowych objawów choroby Parkinsona a poczuciem obciążenia i jakością życia opiekuna. Istnieją jedynie dowody pośrednie, wskazujące na skuteczność oddziaływań psychoedukacyjnych w zakresie sposobów radzenia sobie opiekunów oraz ich umiejętności psychospołecznych (Navarta-Sánchez i in., 2020). Zaburzenie kontroli impulsów może być źródłem zachowań nieakceptowanych społecznie (np. odhamowania seksualnego) w tym skłonności do hazardu (z ryzykiem problemów

finansowych dla całego gospodarstwa domowego) (Leroi, Harbishettar, i in., 2012). Towarzyszące chorym zaburzenia snu, takie jak zespół niespokojnych nóg, zaburzenia zachowania podczas snu REM oraz nocne akinezje mogą wymagać współtowarzyszenia choremu w nocy i tym samym obniżać jakość i ilość snu także opiekuna (Mosley i in., 2017).

Anozognozja jest udowodnionym, niezależnym predyktorem poczucia obciążenia u opiekunów osób z otępieniem o typie Alzheimerowskim czy chorobą Huntingtona (Turró-Garriga i in., 2013; Wibawa i in., 2020). Opiekunowie osób chorych z anozognozą najczęściej skarżyli się na problemy z zarządzaniem zachowaniem i aktywizacją chorego, a także gorszym przestrzeganiem przez osoby chore zaleceń lekarskich (np. wykonywania ćwiczeń i przyjmowania leków). Anozognozja wiąże się także z częściej podejmowaną decyzją o instytucjonalizacji pacjenta (Medalia & Thyssen, 2008). W związku z częstym występowaniem anozognozji w przebiegu choroby Parkinsona, warto rozważyć ją jako potencjalny czynnik przyczyniający się do obniżenia jakości życia opiekunów, ponieważ do tej pory, według wiedzy autorki pracy, anozognozja nie była uwzględniana w badaniach poczucia obciążenia opiekunów osób z chorobą Parkinsona.

3.3.2. Zaburzenia poznawcze

Wyniki licznych badań wskazują, że zaburzenia poznawcze u chorych są istotnym predyktorem poczucia obciążenia ich opiekunów (Lawson i in., 2014, 2017; Leroi, Harbishettar i in., 2012; Szeto i in., 2016). Jednak w wielu badaniach problemy poznawcze weryfikowane są wyłącznie za pomocą metod przesiewowych. Najczęściej wykorzystywany jest test Mini-Mental State Examination, który - jak wynika z badań i praktyki klinicznej - jest nieadekwatną miarą zaburzeń poznawczych w przypadku choroby Parkinsona (Burdick i in., 2014). Przykładem takiej publikacji jest często cytowana praca Aarslanda i współpracowników (Aarsland i in., 1999) dotycząca badania przeprowadzonego pod koniec lat 90. XX wieku, kiedy jeszcze nie zostały ustalone standardy diagnozy neuropsychologicznej, co było

powodem popełnienia przez autorów błędu stroniczości. Mimo to, wyniki tej publikacji (Aarsland i in., 1999) nadal są włączane do systematycznych przeglądów. Co interesujące, już wtedy otrzymane przez autorów pracy rezultaty były różne, w zależności od użytego testu przesiewowego (Mini-Mental State Examination lub Skala Oceny Demencji), co sugerowało, że metoda zbierania danych nie jest to bez znaczenia. W innych badaniach zanotowano istotny pozytywny związek pomiędzy zaburzeniami funkcji wykonawczych a poczuciem obciążenia opieką (Kudlicka i in., 2014). W kolejnym badaniu wykazano, że dłuższy czas trwania choroby istotnie koreluje z wyższym poczuciem obciążenia, co może pośrednio wiązać się z zarówno nasilającymi się wraz z czasem trwania choroby problemami motorycznymi, jak i poznawczymi (Fernandez i in., 2001). Lawson i współpracownicy (2017) odnotowali, że szczególnie obciążające dla opiekunów okazały się być błędy uwagowe podopiecznych. Odnotowano również istotne zależności pomiędzy zaburzeniami fluencji słownej a poczuciem obciążenia opiekunów (Carter i in., 2008). Obniżenie w zakresie fluencji fonemicznej (np. wymienianie słów na literę „k” przez minutę) na tle dobrze zachowanej semantycznej (np. wymienianie zwierząt), świadczy o trudnościach w tworzeniu strategii radzenia sobie z nietypowym zadaniem. Jest więc adekwatną miarą zaburzeń wybranych funkcji wykonawczych. Aby uzyskać wiarygodne wnioski na temat związku zaburzeń poznawczych i poczucia obciążenia opiekunów należałoby przeprowadzić metaanalizę koncentrującą się wyłącznie na wiarygodnych badaniach klinicznych neuropsychologicznych, których metodologia została zaplanowana poprawnie. Takiego zadania podjęła się autorka niniejszej pracy doktorskiej wraz z zespołem. Podążając za wytycznymi PRISMA-P (Page i in., 2021) został stworzony protokół systematycznego przeglądu dotyczącego związku zaburzeń poznawczych z negatywnymi konsekwencjami opieki opublikowany w PROSPERO (Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>)

display_record.php?ID=CRD42022296670) oraz w PlosONE (Golińska i in., 2022). Jeżeli zostanie zachowana odpowiednia jednorodność użytych narzędzi i homogeniczność grup, to w planach jest przeprowadzenie także metaanalizy. Aktualnie prace zespołu nad systematycznym przeglądem są kontynuowane. Opublikowany protokół załączono do pracy (załącznik nr 1).

3.3.3. Zmienne socjodemograficzne

Zmienne związane z osobą opiekuna, takie jak jego wiek, płeć, poziom edukacji oraz klasa społeczna w przypadku większości badań nie korelują w sposób jednoznaczny z poczuciem obciążenia. Prace opisane w systematycznym przeglądzie Mosley'a i współpracowników (2017) sugerują wyższe nasilenie obciążenia oraz objawów depresyjnych u kobiet pełniących rolę opiekunek w porównaniu do mężczyzn. Z zaburzeniami zdrowia psychicznego, ale nie z jakością życia opiekunów koreluje męska płeć oraz młodszy wiek podopiecznego (Calder i in., 1991). Tymczasem w innym przeglądzie systematycznym stwierdzono brak efektu płci opiekunów (Leiknes i in., 2015). Czas poświęcany opiece nie jest jednoznacznym predyktorem obciążenia (Leiknes i in., 2015; Mosley i in., 2017). Prawdopodobnie są to związki moderowane są przez inne czynniki.

Wyniki badania longitudinalnego prowadzonego w niemieckim systemie opieki zdrowotnej wykazały że niższy przychód koreluje z niższą jakością życia opiekunów (Winter i in., 2010). Warto zauważyć, że kwestie finansowe i związek z chorobą Parkinsona mogą być zależne od kraju, w którym zbierano dane, ponieważ w różnych miejscach na świecie jest zróżnicowany dostęp do wykwalifikowanych specjalistów, darmowej opieki medycznej oraz możliwości skorzystania z refundacji leków. Z tego względu wyniki powinno się generalizować dopiero po uwzględnieniu wskaźnika rozwoju gospodarczego kraju.

3.3.4. Zasoby opiekunów

Osoby, które wcześniej miały problemy ze zdrowiem psychicznym, to znaczy u których diagnozowano depresję i zaburzenia lękowe, mogą mieć mniejsze zasoby psychologiczne i

zdolności do poradzenia sobie z opieką, w związku z czym są narażone na nawrót objawów psychicznych (Greenwell i in., 2015; Vanderwerker i in., 2005). Zdroworozsądkowa wydaje się być także zależność wtórnych do poczucia obciążenia zaburzeń psychicznych, wynikających z wypalenia pełnioną rolę. Bardzo często sprawowanie opieki jest określane mianem permanentnego stresora, który z kolei może prowadzić do obniżenia nastroju i depresji u opiekunów. Jednocześnie jak każda sytuacja stresowa, opieka podlega indywidualnej ocenie w procesie pierwotnej i wtórnej oceny emocjonalnej zgodnie z teorią Lazarusa i Folkman (1984), stąd ważnym czynnikiem mogą być psychologiczne zasoby opiekuna. Metaanaliza trzydziestu pięciu badań weryfikujących rolę poczucia koherencji w zachowaniu zdrowia psychicznego i dobrostanu opiekunów wykazała, że koherencja jest istotnym czynnikiem ochronnym (del-Pino-Casado i in., 2019). Na poczucie koherencji składają się trzy kategorie: zrozumienie (czynnik poznawczy – bodźce środowiskowe jako wytłumaczalne i przewidywalne), zaradność (sprawczość i dysponowanie swoimi zasobami) oraz sensowność (zaangażowanie warte jest wysiłku) (Antonovsky, 1993). Według Kliez i in. (Kliez, Drexel, i in., 2020) do psychologicznych zasobów opiekuna można zaliczyć również zdolność celowego zwracania uwagi na doświadczenia pojawiające się w danej chwili, bez poddawania ich ocenie oraz psychologiczną elastyczność rozumianą jako radzenie sobie ze zmianami rzeczywistości w kreatywny sposób. Powyższe zasoby składają się na tzw. odporność psychiczną (ang. *resilience*), czyli tendencję do zachowywania dobrego zdrowia psychicznego nawet w niesprzyjających warunkach (Denckla i in., 2020). Badanie wykazało ochronny charakter wymienionych zmiennych i minimalizację poczucia obciążenia opiekunów osób z chorobą Parkinsona (Kliez, Drexel, i in., 2020).

3.3.5. Wsparcie społeczne

Wsparcie społeczne okazuje się być istotnym czynnikiem ochronnym, minimalizującym poczucie obciążenia opiekuna (Rodakowski i in., 2012). Chodzi tutaj o

wsparcie spostrzegane przez opiekuna jako adekwatne i pomocne. W związku z nowym obowiązkiem, zmniejsza się obiektywna ilość czasu na podtrzymywanie kontaktów społecznych, co w efekcie może prowadzić do izolacji społecznej i poczucia samotności (Mosley i in., 2017), stąd wsparcie społeczne wydaje się być ważnym czynnikiem pozytywnie wpływającym na dobrostan opiekuna (Edwards & Scheetz, 2002; Goldsworthy & Knowles, 2008). Po pierwsze obniża poczucie samotności, a po drugie, w badaniach dotyczących reakcji stresowych udowodniono, że podejmowanie kontaktów społecznych w stresujących sytuacjach, poprzez uwolnienie oksytocyny, może redukować negatywne skutki stresu na poziomie fizycznym (Heinrichs i in., 2003; Onaka i in., 2012).

3.3.6. Czynniki specyficzne dla choroby Parkinsona

Do specyficznych czynników obniżających jakość życia opiekunów osób z chorobą Parkinsona można zaliczyć aleksytymię definiowaną jako trudności w rozpoznawaniu i nazywaniu emocji (Klietz i in., 2020). Według Taylor i in. (2016) aleksytymia to poznawcze zaburzenie afektywne odpowiedzialne za problemy w skutecznym odróżnianiu i identyfikacji uczuć od cielesnych doznań pobudzenia fizjologicznego. W efekcie prowadzi do zaburzeń rozumienia emocji innych ludzi oraz nieadekwatnego wyrażania własnych emocji. Na aleksytymię składają się cztery elementy: (1) trudności w identyfikacji i opisie emocji; (2) problemy w rozróżnianiu emocji i doznań cielesnych powiązanych z emocjonalną aktywizacją; (3) powściągliwość i ograniczoność wyobraźni, zubożała fantazja; (4) styl poznawczy ukierunkowany na zewnątrz. Zaburzenie rozpoznawania może dotyczyć zarówno emocji wyrażanych mimicznie, jak i ujawniających się w prozodii mowy. Szacuje się, że rozpowszechnienie aleksytymii wśród chorych na Parkinsona dotyczy nawet 23% osób z całej populacji (Assogna i in., 2016). Zdolność do adekwatnego zarządzania i interpretowania emocji jest umiejętnością społeczną, a więc istotną w kontekście utrzymywania satysfakcjonujących relacji międzyludzkich (Nicolò i in., 2011). Wydaje się zatem, że

aleksytymia, negatywnie wpływając na relacje opiekun-podopieczny, może być czynnikiem szczególnie przyczyniającym się do zwiększenia poczucia obciążenia opiekunów.

3.4. Konsekwencje poczucia obciążenia

Wyróżnienie czynników przyczyniających się do znacznego poczucia obciążenia opiekunów jest ważne, ponieważ obciążenie może generować wiele negatywnych konsekwencji, w tym zdrowotnych. Istnieją również publikacje akcentujące pozytywne efekty sprawowania opieki. W badaniu, w którym wzięło udział 289 opiekunów osób starszych wykazano, że około 70% z nich potrafi zidentyfikować co najmniej jeden pozytywny aspekt sprawowania opieki, a około 20% badanych zadeklarowało więcej niż jeden pozytywny skutek tej sytuacji (Cohen i in., 2002). W tej samej pracy podkreślono, że doświadczanie pozytywnych emocji korelowało z niższym poczuciem obciążenia oraz lepszym zdrowiem. Samoskuteczność opiekunów może zwiększać szansę na postrzeganie opieki jako pozytywnego aspektu życia (Semiatin & O'Connor, 2012). Społeczne zaangażowanie, również w pomoc oferowaną krewnym, według badań, może przyczyniać się do poprawy zdrowia psychicznego oraz fizycznego, co potwierdzają aż o 50% wyższe wskaźniki śmiertelności wśród osób nieaktywnych społecznie (Bath & Deeg, 2005; Seeman i in., 1987). W badaniach przeprowadzonych na grupie opiekunów osób ze schizofrenią zaakcentowano pozytywne doświadczenia związane z opieką, takie jak: wzmocnienie poczucia sensu życia, uwrażliwienie na osoby z niepełnosprawnością, przewartościowanie i ustalenie życiowych priorytetów oraz zwiększenie poczucia wewnętrznej siły (Kulhara i in., 2012). Autorzy powyższego systematycznego przeglądu jednocześnie zaakcentowali, że doświadczanie negatywnych skutków opieki wcale nie wyklucza możliwości równoległego przeżywania pozytywnych emocji, ponieważ nie są to zjawiska, które powinno się oceniać w sposób rozłączny i zero-

jedynkowy. Być może umiejętność dostrzegania pozytywnych aspektów pełnionej roli jest w stanie zredukować poczucie obciążenia i wynikające z niego niepożądane konsekwencje.

W aktualnej narracji dominują jednak negatywne konsekwencje, które mogą dotyczyć wielu sfer funkcjonowania: zdrowia psychicznego, fizycznego, życia społecznego, sfery emocjonalnej czy materialnej (Liu i in., 2020; Zarit i in., 1980). Opiekunowie wykazują tendencję do zamartwiania się swoją niepewną przyszłością. Mogą reagować poczuciem winy, żalu, gniewu, smutku i frustracji na negatywne zmiany, które zaszły w ich życiu wraz z podjęciem się roli opiekuna. To z kolei prowadzi do obniżenia jakości życia opiekuna lub całej rodziny, której dotyczy obowiązek opiekuńczy. Osoby sprawujące opiekę mogą cierpieć z powodu depresji, czy zaburzeń lękowych, będących konsekwencją przewlekłe doświadczanego stresu oraz skarżyć się na znaczącą utratę zdrowia fizycznego, problemy ze snem czy kłopoty finansowe (Glozman, 2004; Happe i in., 2002; Martinez-Martin i in., 2019). W tabeli 5 zestawiono systematyczne przeglądy oraz metaanalizy dotyczące sprawowania opieki w chorobie Parkinsona. W ostatniej kolumnie podsumowano zmienne wyjściowe, czyli konsekwencje opieki.

Tabela 5

Chronologiczne zestawienie systematycznych przeglądów i metaanaliz dotyczących negatywnych konsekwencji i sprawowania opieki w przebiegu choroby Parkinsona

Autorzy badania	Tytuł	Rodzaj publikacji	Rok publikacji	Liczba badań ostatecznie analizowanych publikacji	Główne istotne predyktory	Zmienne wyjściowe
Clare Dowding, Claire Shenton, Sam Salek (Dowding i in., 2006)	A Review of the Health-Related Quality of Life and Economic Impact of Parkinson's Disease	Przegląd systematyczny	2006	123	Wczesny początek choroby; Fluktuacje ruchowe i dyskinezy; Depresja podopiecznego; Poziom edukacji zdrowotnej opiekuna; Poziom edukacji zdrowotnej podopiecznego; Koszty leczenia;	Problemy finansowe; Jakość życia związana ze zdrowiem;
Kam Mei Lau & Alma Au (Lau & Au, 2011)	Correlates of Informal Caregiver Distress in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis	Metaanaliza i przegląd systematyczny	2011	10	Zaburzenia ruchowe; Stadium choroby; Długość trwania choroby; Obniżona samodzielność;	Niepokój opiekuna; Depresja; Intensywność sprawowania opieki;

Ciąg dalszy tabeli na kolejnej stronie

Ciąg dalszy tabeli na poprzedniej stronie

Autorzy badania	Tytuł	Rodzaj publikacji	Rok publikacji	Liczba badań ostatecznie analizowanych publikacji	Główne istotne predyktory	Zmienne wyjściowe
Ingrid Leiknes, Unn-Tone Lien, Elisabeth Severinsson (Leiknes i in., 2015)	The Relationship among Caregiver Burden, Demographic Variables, and the Clinical Characteristics of Patients with	Przegląd systematyczny	2015	31	Gorsze funkcjonowanie poznawcze; Zaburzenia pozaruchowe, neuropsychiatryczne, w tym lęk i depresja; Zaawansowane stadium choroby; Inny typ relacji niż współmałżonek, zwłaszcza dziecko;	Obciążenie opiekunów;
Kate Greenwell, William Gray, Anna van Wersch, Paul van Schaik, Richard Walker (Greenwell i in., 2015)	Predictors of the psychosocial impact of being a carer of people living with Parkinson's disease: A systematic review	Przegląd systematyczny	2015	29	Czynniki ochronne (np. osobowość); Zaangażowanie opiekuna; Zaburzenia ruchowe; Zaburzenia neuropsychiatryczne	Obciążenie opiekunów; Zdrowie psychiczne w tym depresja; Jakość życia;
Philip Mosley, Rebecca Moodie & Nadeeka Dissanayaka (Mosley i in., 2017)	Caregiver Burden in Parkinson Disease: a Critical Review of Recent Literature.	Przegląd systematyczny	2017	110	Zaburzenia ruchowe; Zaburzenia neuropsychiatryczne: depresja, lęk, apatia, zaburzenia kontroli impulsów, zaburzenia psychotyczne, poznawcze oraz snu; Wsparcie społeczne; Radzenie sobie oraz zdolność do adaptacji;	Obciążenie opiekunów; Lęk; Depresja;
Kate Perepezko, Jared Hinkle, Elena Forbes, Gregory Pontone, Kelly Mills, Joseph Gallo (Perepezko i in., 2023)	The impact of caregiving on quality of life in Parkinson's disease: A systematic review	Przegląd systematyczny	2023	32	Zmienne demograficzne; Czynniki osobowościowe; Jakość relacji chory-opiekun;	Jakość życia; Obciążenie opiekuna; Napięcie opiekuna; Satysfakcja;

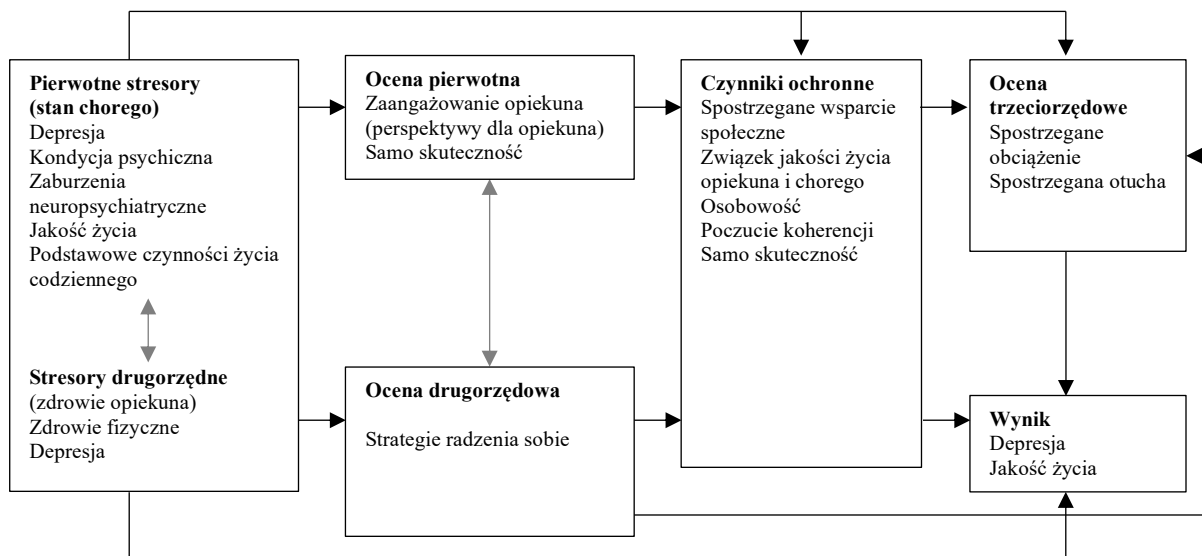
Źródło: opracowanie własne

Systematyczny przegląd Greenwall i in. (2015) w krytyczny sposób podsumowuje rezultaty dotychczas przeprowadzonych badań. Praca sprowadza się do stworzenia nowej konceptualizacji wieloczynnikowego procesu opieki, bazującej na modelu zaproponowanym

kilka lat wcześniej przez Goldsworthy i Knowles (2008). Koncepcja określa zależności między kluczowymi zmiennymi związanymi ze zjawiskiem opieki oraz sugeruje kierunki dalszych badań. Model przetłumaczony na język polski przedstawiono na Rysunku 1.

Rysunek 1

Model czynników przyczyniających się do depresji i obniżonej jakości życia opiekunów



Źródło: Tłumaczenie na podstawie Greenwell i in. (2015)

Teoria zakłada, że do ostatecznych negatywnych konsekwencji sprawowania opieki, wynikających z wypadkowych wielu zmiennych, należą depresja oraz obniżona jakość życia, natomiast poczucie obciążenia jest czynnikiem ryzyka, tzn. może, ale nie w każdym przypadku musi przyczyniać się do pogorszenia indywidualnego dobrostanu. Powyższe zależności doskonale ilustruje przegląd systematyczny również przeprowadzony przez Greenwell'a (Greenwell i in., 2015), który zestawiając konkretne predyktory oraz konsekwencje sprawowania opieki, wykazał, że zjawisko poczucia obciążenia jest łatwo generowane przez wiele czynników. Niemalże większość zmiennych związanych jest z chorobą, natomiast do obniżenia jakości życia i negatywnych skutków w postaci problemów ze zdrowiem psychicznym dochodzi rzadziej. Stąd można wnioskować, że do najważniejszych czynników

prowadzących do negatywnych skutków sprawowania opieki zalicza się m.in.: zaburzenia neuropsychiatryczne, w tym depresję, apatię oraz halucynacje osób chorób, słabą sprawność ruchową uniemożliwiającą wykonywanie codziennych obowiązków czy nastrój opiekuna na etapie rozpoczynania opieki (Aarsland i in., 1999; Greenwell i in., 2015; Martinez-Martin i in., 2015; O'Connor & McCabe, 2011).

Jak podkreślono w przeglądzie krytycznym Mosley i in. (2017) w dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdza się wiele luk i ograniczeń. W przyszłości warto uwzględnić jakość relacji opiekuna i podopiecznego sprzed choroby oraz wpływ zażyłości tej relacji na obecną sytuację. Warto również zbadać problemy z mówieniem, które mogą się rozwinąć u chorego w zaawansowanym stadium choroby oraz ich ewentualny wpływ na relacje społeczne. Dodatkowo, w przyszłości dobrze byłoby przeprowadzić metaanalizy konkretnych czynników (np. wyłącznie roli płci czy zaburzeń neuropsychiatrycznych), co może jednak być utrudnione ze względu na różnorodność metodologiczną raportów (Mosley i in., 2017). Część wyników dotyczących predyktorów poczucia obciążenia wydaje się niespójna. Przykładowo w części badań raportuje się brak związku pomiędzy poczuciem obciążenia a płcią, a w niektórych zauważa się istotnie wyższe obciążenie wśród kobiet, przy czym wyższą śmiertelność obserwuje się u mężczyzn. Brak zgodności wyników może sugerować znaczną rolę subiektywnej oceny sytuacji przez opiekuna (Lazarus & Folkman, 1984).

3.5. Sposoby oddziaływań redukujących poczucie obciążenia opiekunów

Poczucie obciążenia jest przede wszystkim terminem praktycznym, istotnym z klinicznego punktu widzenia, akcentującym wpływ choroby na cały system rodzinny oraz wskazującym potrzebę oferowania różnych form pomocy zarówno opiekunom, jak i osobom chorym. Z punktu widzenia specjalistów, w tym psychologów, istotne jest opracowanie skutecznych protokołów pracy z opiekunami i osobami chorymi, zgodnie z ideą *evidence-based practise*.

Dotychczas przeprowadzono ewaluację wielu programów interwencyjnych dla opiekunów. Poniżej przedstawione zostaną wyłącznie te oddziaływania, których skuteczność wykazano w badaniach spełniających standard metodologiczny randomizowanych badań kontrolowanych (ang. *randomized controlled trials, RCTs*). Do ocenianych typów interwencji należą: oddziaływania psychoedukacyjne oraz terapia poznawczo-behawioralna. Według wiedzy autorki pracy, do tej pory nie przeprowadzono meta-analizy dedykowanej wyłącznie ocenie efektywności interwencji minimalizujących poczucie obciążenia w przebiegu choroby Parkinsona (z wyjątkiem metaanalizy dotyczącej terapii zajęciowej, Boone i in., 2021).

Badania potwierdzają skuteczność terapii poznawczo-behawioralnej w minimalizowaniu poczucia obciążenia opiekunów osób z chorobą Parkinsona (Secker & Brown, 2005). Zaproponowana terapia składała się z 12-14 sesji i trwała około 3 miesiące. W badaniu brało udział łącznie 30 osób, z czego 15 przydzielono do grupy interwencyjnej, a pozostałe 15 do grupy kontrolnej. W wyniku uczestnictwa w sesjach terapeutycznych zmniejszyło się deklarowane poczucia obciążenia opiekunów oraz deklarowane nasilenie objawów depresyjnych. Pozytywny rezultat utrzymywał się także 3 miesiące po zakończeniu terapii (Secker & Brown, 2005). Skuteczność terapii poznawczo-behawioralnej została także udowodniona w przypadku opiekunów osób cierpiących na inne schorzenia neurodegeneracyjne (Marriott i in., 2000).

Program interwencyjny zakładający cykl spotkań dla opiekunów, trwający przez okres 6 tygodni, z częstotliwością jedno spotkanie tygodniowo, podczas których uczestników zapoznawano ze Skutecznymi Narzędziami dla Opiekuna (ang. *Powerful Tools for Caregivers*), okazał się być skuteczny w zakresie redukcji poczucia obciążenia, objawów depresyjnych oraz wzmocnienia poczucia sprawczości opiekunów (Terracciano i in., 2020). Skuteczne Narzędzia dla Opiekuna to program psychoedukacyjny opracowany na podstawie poznawczo-społecznej teorii Bandury dla opiekunów osób przewlekle chorych, którego celem

jest wyrobienie nawyku dbania o siebie, zarządzania swoimi emocjami oraz wzmocnienie pewności siebie w kontekście sprawowanych działań opiekuńczych (Bandura, 2001). Zajęcia były prowadzone przez certyfikowanych trenerów metody. W badaniu brało udział 60 osób (36 osób przydzielono do grupy klinicznej, 24 do kontrolnej), z czego 44 w ponownym pomiarze po 6 tygodniach.

W metaanalizie 6 randomizowanych badań klinicznych oceniono skuteczność terapii zajęciowej, jako sposobu oddziaływania terapeutycznego dla opiekunów (Boone i in., 2021). Stwierdzono jednak, że przeprowadzone badania są niskiej jakości, więc ostatecznie nie można dostarczyć dowodów na skuteczność tego typu programów interwencyjnych. Zauważono także, że oddziaływania muszą być dostosowane do potrzeb opiekunów - elastyczne pod względem czasu, kosztów i miejsca ich realizacji.

Inną propozycją są oddziaływania oferowane telefonicznie lub online. Autorzy takich prac sugerują, że częstym problemem uczestnictwa w programach edukacyjnych są ograniczone możliwości czasowe i logistyczne opiekunów. Tradycyjne spotkania są czasochłonne, a żeby rzetelnie ocenić ich skuteczność, powinny odbywać się regularnie. Nie wszyscy zainteresowani uczestnictwem opiekunowie mogą sobie zatem na nie pozwolić. Przykładowo w chińskim programie zaproponowanym przez Kwok i in. (2013), opiekunów podzielono losowo na dwie grupy. W badaniu wykorzystano standard próby pojedynczo zaślepionej. Celem interwencji była psychoedukacja, składająca się z 12 sesji (1 sesja tygodniowo trwająca około 30 minut). Uczestnicy w grupie interwencyjnej byli edukowani na temat demencji, umiejętności komunikacyjnych, radzenia sobie z psychologicznymi i behawioralnymi przejawami choroby, korzystania z dostępnych zasobów, zarządzania emocjami i sporządzania planu opieki. Oddziaływanie okazało się być skuteczne, gdyż obniżyło poczucie obciążenia opiekunów poprzez wzmocnienie pozytywnych strategii radzenia sobie. Badanie wykazało również, że nawet poprzez kontakt telefoniczny można

stymulować strategie radzenia sobie opiekunów, które następnie mediują poczucie ich obciążenia (Kwok i in., 2013). Rozwiązania telefoniczne oraz wykorzystujące komunikatory online zyskały na popularności szczególnie podczas i po pandemii Covid-19 (Alves i in., 2020).

Pośrednim, ale również skutecznym sposobem oddziaływań redukującym poczucie obciążenia opiekunów są interwencje ukierunkowane na chorych. Ich celem jest minimalizacja objawów chorobowych i w konsekwencji poprawa jakości życia zarówno samych chorych, jak i ich opiekunów (Mosley i in., 2017). Do takich programów można zaliczyć między innymi rehabilitację fizyczną, neuropsychologiczną, czy treningi z elementami terapii poznawczo-behawioralnej. Szczególnie istotne wydaje się zaopiekowanie pacjenta z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi, który zazwyczaj wymaga wsparcia psychoterapeutycznego. Badania w grupie osób z chorobą Parkinsona pokazują, że terapia poznawczo-behawioralna skutecznie obniża nasilenie wybranych objawów neuropsychiatrycznych pacjentów (zwłaszcza lęk i depresję) (Dissanayaka i in., 2017). Powyższe podejście zakłada, że najbardziej nasilony objaw chorego może być jednocześnie najbardziej obciążającym symptomem dla opiekuna. Dzięki spersonalizowanej rehabilitacji ukierunkowanej na sfery deficytowe możliwa jest poprawa jakości życia opiekuna. Jednocześnie to założenie wyjaśnia różnorodność predyktorów poczucia obciążenia w różnych badaniach i ewentualne niespójności w zakresie wpływu konkretnych czynników na życie opiekunów, akcentując indywidualizm nieuchwytny w standardowych analizach ilościowych. Stąd, według niektórych autorów, istotny wkład mogą wnieść badania jakościowe (Tan i in., 2012). Przykładowo projekt Cianfrocca i in. (2020), którego celem była weryfikacja potrzeb opiekunów w zakresie psychoedukacji na temat choroby Parkinsona, wykazał, że według opiekunów tego typu wsparcie jest bardzo potrzebne, ponieważ większość z nich swoją wiedzę na temat choroby oceniała na niskim poziomie. Dodatkowo w badaniu ujawniono potrzebę opiekunów do uczestnictwa w grupach wsparcia, w których mieliby okazję do dzielenia się swoimi

przeżyciami emocjonalnymi oraz spostrzeżeniami praktycznymi dotyczącymi sprawowania opieki.

Jak wynika z powyższych badań, różnego typu oddziaływania mogą okazać się użyteczne. Wykazano istotną skuteczność programów psychoedukacyjnych oraz terapeutycznych, często niezależnie od proponowanej formy wsparcia, co podkreśla ważną rolę i sens podejmowania interwencji, które mogą zapobiegać lub minimalizować negatywne konsekwencje sprawowania opieki. Wydaje się, że najbardziej efektywne oddziaływania powinny mieć charakter dwuwymiarowy: psychoterapeutyczno-psychoedukacyjny dla opiekunów oraz terapeutyczno-rehabilitacyjny dla osób chorych. W celu ochrony zdrowia i jakości życia opiekunów powinno się umożliwić im korzystanie ze specjalnie zaprojektowanych oraz darmowych programów terapeutycznych, wspierających ich zasoby.

Rozdział - IV Metodologia badań własnych

W poniższym rozdziale opisane zostały kolejno: motywacja do podjęcia badań i wynikające z niej cele, pytania oraz hipotezy badawcze, szczegóły dotyczące projektu, charakterystyka wszystkich badanych grup, procedura badań oraz wykorzystane narzędzia, w tym szczegółowy opis eksperymentu oraz przeprowadzone analizy statystyczne.

4.1. Motywacja do podjęcia badań

Zaprezentowana w rozdziałach teoretycznych literatura przedmiotu wciąż pozostawia bez odpowiedzi wiele interesujących pytań. Przede wszystkim zjawisko apatii nadal nie zostało jednoznacznie zdefiniowane. Zdecydowana większość autorów do tej pory opublikowanych prac badała apatię wyłącznie za pomocą gotowych kwestionariuszy, których ostateczna trafność jest wątpliwa. Na myśl nasuwają się różne pytania dotyczące mechanizmów tego zjawiska: (1) Czy osoby z apatią tworzą plany, ale nie są w stanie ich zrealizować? (2) Czy zgodnie z sugestią Stussa, apatia wiąże się z wykonawczą trudnością przełożenia planu działania na realizację czynności? (3) Czy apatia to rzeczywiście zaburzenie motywacji, a jeśli tak to w jaki sposób zoperacjonalizować deficyty motywacji na poziomie neuropsychologicznym? (4) Czy zmniejszona reaktywność emocjonalna należy do kardynalnych objawów apatii czy jest raczej symptomem współtowarzyszącym? (5) Czy apatia jest faktycznie zmienną heterogeniczną, a jeśli tak, jakie profile kliniczne możemy wyróżnić?

W niniejszym projekcie koncentruję się na weryfikacji hipotezy dotyczącej zaburzeń inicjowania jako potencjalnego mechanizmu apatii. Dotychczas, według wiedzy autorki, nie badano sprawności przedniego systemu uwagowego u osób z chorobą Parkinsona. Nie zweryfikowano także sformułowanej przez Stuss'a hipotezy o systemie energetyzacji jako potencjalnym źródle apatii o podtypie wykonawczym. Poniżej przedstawiono schemat ilustrujący obszar badań, czyli zaburzenia inicjowania działania jako hipotetycznego źródła apatii u osób z chorobą Parkinsona (Rysunek 2).

Rysunek 2

Hipotetyczne procesy apatii

Motywacja (impuls do działania) -> Plan -> Zainicjowanie realizacji działania ->
Podtrzymywanie realizacji działania -> Monitorowanie realizacji działania -> Ocena
wykonania działania

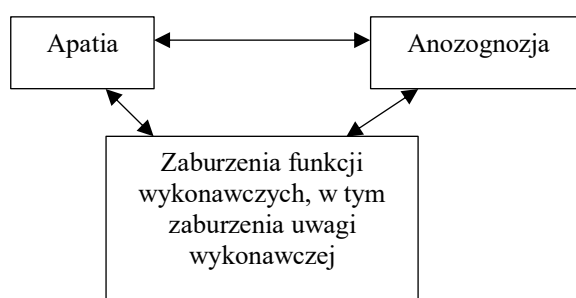


Źródło: opracowanie własne

Niewiele również wiadomo o charakterze i roli powiązań anozognozji z apatią i zaburzeniami funkcji wykonawczych. Na rysunku 3 przedstawiono do tej pory zaobserwowane związki pomiędzy trzema zmiennymi związanymi z zaburzeniami pracy płatów czołowych. Dotychczas nie podjęto się także próby zrozumienia mechanizmów anozognozji w kontekście zaburzeń uwagowego systemu monitoringu. Dodatkowo mało wiadomo o wpływie zaburzeń funkcji wykonawczych na szeroko rozumiany dobrostan opiekunów osób z chorobą Parkinsona.

Rysunek 3

Do tej pory zaobserwowane w badaniach związki pomiędzy apatią, anozognozą oraz zaburzeniami funkcji wykonawczych w przebiegu choroby Parkinsona



4.2. Cele pracy

Na podstawie powyżej sformułowanych niejasności sformułowano następujące cele pracy:

1. Ocena funkcjonowania przedniego systemu uwagowego u osób z chorobą Parkinsona w trzech podgrupach: (1) u chorych w normie poznawczej, (2) w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz (3) z lekką demencją.
2. Weryfikacja wzajemnych zależności pomiędzy zaburzeniami energetyzacji a apatią oraz nasilenia apatii w zależności od statusu poznawczego chorego.
3. Weryfikacja korelatów anozognozji i nasilenia anozognozji w zależności od statusu poznawczego chorego.
4. Ocena związku podtypu zaburzeń poznawczych o charakterze łagodnych zaburzeń poznawczych (zaburzenia wykonawcze vs pozostałe) ze sprawnością przedniego systemu uwagowego oraz nasileniem objawów apatii i anozognozji.
5. Ocena związku pomiędzy obniżonym funkcjonowaniem przedniego systemu uwagowego, zaburzeń poznawczych, apatią, anozognozą a zdrowiem psychicznym i jakością życia opiekunów nieformalnych osób z chorobą Parkinsona.

4.3. Pytania i hipotezy badawcze

Cześć 1 – pytania i hipotezy badawcze dotyczące zmiennych neuropsychologicznych, tj. przedniego systemu uwagowego oraz apatii i anozognozji i ich wzajemnych relacji w przebiegu choroby Parkinsona.

Pytanie 1.

Czy praca przedniego systemu uwagowego (AAS) jest zaburzona u osób z chorobą Parkinsona?

1a. Czy u osób z chorobą Parkinsona obserwuje się zaburzenia pracy wykonawczego systemu energetyzacji?

1b. Czy u osób z chorobą Parkinsona obserwuje się zaburzenia pracy uwagowego systemu monitoringu?

1c. Czy u osób z chorobą Parkinsona obserwuje się zaburzenia pracy uwagowego systemu nastawienia na zadanie?

1d. Czy obserwuje się związki pomiędzy nasileniem oraz typem zaburzeń poznawczych u chorych a sprawnością przedniego systemu uwagowego?

Hipotezy badawcze dotyczące systemu energetyzacji:

H1a. Osoby z chorobą Parkinsona, które plasują się w normie poznawczej mają mniej sprawny wykonawczy system energetyzacji w porównaniu do osób zdrowych.

H1b. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze mają mniej sprawny wykonawczy system energetyzacji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona plasujących się w normie poznawczej.

H1c. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję mają mniej sprawny wykonawczy system energetyzacji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze.

H1d. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *MCI*) o podtypie frontalnym (zaburzenie w jednej domenie) lub w co najmniej dwóch domenach poznawczych, w tym domenie zaburzeń wykonawczych osiągają istotnie gorsze rezultaty w zakresie pracy wykonawczego systemu energetyzacji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie innym niż wykonawczym.

Hipotezy badawcze dotyczące systemu monitoringu:

H1e. Osoby z chorobą Parkinsona, które plasują się w normie poznawczej mają mniej sprawny uwagowy system monitoringu w porównaniu do osób zdrowych.

H1f. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze mają mniej sprawny uwagowy system monitoringu w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona plasujących się w normie poznawczej.

H1g. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję mają mniej sprawny uwagowy system monitoringu w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze.

Hipotezy badawcze dotyczące systemu nastawienia na zadanie:

H1h. Osoby z chorobą Parkinsona, które plasują się w normie poznawczej mają mniej sprawny uwagowy system nastawienia na zadanie w porównaniu do osób zdrowych.

H1i. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze mają mniej sprawny uwagowy system nastawienia na zadanie w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona plasujących się w normie poznawczej.

H1j. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję mają mniej sprawny uwagowy system nastawienia na zadanie w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze.

Pytanie 2.

Czy apatia wiąże się z wybranymi objawami wynikającymi z zaburzeń pracy płatów czołowych?

2a. Czy apatia osób z chorobą Parkinsona wiąże się z zaburzeniami pracy wykonawczego systemu energetyzacji?

2b. Czy apatia wiąże się z nasileniem oraz typem zaburzeń poznawczych u osób z chorobą Parkinsona?

H2a. U osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze obserwuje się wyższe nasilenie objawów apatii w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona plasujących się w normie poznawczej.

H2b. U osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję obserwuje się wyższe nasilenie objawów apatii w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze.

H2c. Wyższe nasilenie objawów apatii u osób z chorobą Parkinsona wiąże się z bardziej nasilonymi zaburzeniami pracy wykonawczego systemu energetyzacji.

H2d. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *MCI*) o podtypie frontalnym (zaburzenie w jednej domenie) lub w co najmniej dwóch domenach poznawczych, w tym domenie zaburzeń wykonawczych mają wyższe nasilenie apatii w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie innym niż wykonawczym.

Pytanie 3.

Czy anozognozja wiąże się z wybranymi objawami wynikającymi z zaburzeń pracy płatów czołowych?

3a. Czy anozognozja u osób z chorobą Parkinsona wiąże się z nasileniem objawów apatii i depresji?

3b. Czy anozognozja u osób a chorobą Parkinsona wiąże się z nasileniem oraz typem zaburzeń poznawczych?

H3a. Osoby z chorobą Parkinsona pozostające w normie poznawczej mają mniejsze nasilenie anozognozji w porównywaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze.

H3b. U osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję obserwuje się wyższe nasilenie objawów anozognozji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze.

H3c. Im wyższe nasilenie objawów apatii, tym wyższe nasilenie objawów anozognozji u osób z chorobą Parkinsona.

H3d. Im wyższe nasilenie objawów anozognozji, tym niższe nasilenie depresji u osób z chorobą Parkinsona

H3e. Osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *MCI*) o podtypie frontalnym (zaburzenie w jednej domenie) lub w co najmniej dwóch domenach poznawczych, w tym domenie zaburzeń wykonawczych mają wyższe nasilenie anozognozji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie innym niż wykonawczym.

Część II – pytania badawcze i hipotezy dotyczące funkcjonowania opiekunów osób z chorobą Parkinsona.

4a. Czy zaburzenia pracy przedniego systemu uwagowego osób z chorobą Parkinsona wiążą się z psychologicznym funkcjonowaniem ich opiekunów?

4b. Czy nasilenie objawów apatii osób z chorobą Parkinsona wiąże się z poczuciem obciążenia, jakością życia ich opiekunów?

4c. Czy nasilenie objawów anozognozji osób z chorobą Parkinsona wiąże się z poczuciem obciążenia ich opiekunów?

4d. Czy nasilenie objawów ruchowych osób z chorobą Parkinsona wiąże się z poczuciem obciążenia ich opiekunów?

Hipotezy:

H4a. Im znaczniejsze zaburzenia systemu energetyzacji u chorych z chorobą Parkinsona, tym wyższe poczucie obciążenia ich opiekunów.

H4b. Im znaczniejsze zaburzenia systemu energetyzacji u chorych z chorobą Parkinsona, tym niższa jakość życia ich opiekunów.

H4c. Im znaczniejsze zaburzenia systemu monitoringu u chorych z chorobą Parkinsona, tym wyższe poczucie obciążenia ich opiekunów.

H4d. Im znaczniejsze zaburzenia systemu monitoringu u chorych z chorobą Parkinsona, tym niższa jakość życia ich opiekunów.

H4e. Im znaczniejsze zaburzenia systemu nastawienia na zadanie u chorych z chorobą Parkinsona, tym wyższe poczucie obciążenia ich opiekunów.

H4f. Im znaczniejsze zaburzenia systemu nastawienia na zadanie u chorych z chorobą Parkinsona, tym niższa jakość życia ich opiekunów.

H4g. Im wyższe nasilenie objawów apatii u osób z chorobą Parkinsona, tym wyższe poczucie obciążenia ich opiekunów.

H4h. Im wyższe nasilenie objawów apatii u osób z chorobą Parkinsona, tym niższa jakość życia ich opiekunów.

H4i. Im wyższe nasilenie anozognozji u osób z chorobą Parkinsona, tym wyższe poczucie obciążenia ich opiekunów.

H4j. Im wyższe nasilenie anozognozji u osób z chorobą Parkinsona, tym niższa jakość życia ich opiekunów.

H4k. Im wyższe nasilenie objawów ruchowych u osób z chorobą Parkinsona, tym wyższe poczucie obciążenia opiekunów.

H4l. Im wyższe nasilenie objawów ruchowych u osób z chorobą Parkinsona, tym niższa jakość życia opiekunów.

4.4. Projekt badawczy

Badanie miało charakter przekrojowy. Projekt został zrealizowany dzięki wsparciu finansowemu Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu Preludium 17 (nr projektu: 2019/33/N/HS6/00173). Projekt został zaakceptowany przez Komisję Etyki Instytutu Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego (nr zgody 45; data uzyskania zgody: 7.02.2020, załącznik 2). Szczegóły projektu (wniosek grantowy z konkursu Preludium znajdują się w załączniku 3). Jedynym odstępstwem od założeń projektu jest skrócenie liczby powtórzeń w próbach badających czas reakcji – w oryginalnej wersji badanie trwałoby zbyt długo. Dokładna procedura została opisana w dalszej części rozdziału metodologicznego. Uczestnictwo w badaniu było dobrowolne. Każda osoba wyrażała pisemną zgodę, była informowana o kolejnych etapach badaniach oraz sposobie kodowania i przechowywania danych, a także o możliwości rezygnacji w dowolnym momencie.

Badanie składało się z dwóch etapów: badania neurologicznego, które było jednocześnie badaniem włączającym do projektu, oraz badania neuropsychologicznego. Obydwie diagnozy przeprowadzono na terenie Gdańska – diagnozę neurologiczną w gabinecie lekarskim, a diagnozę neuropsychologiczną w specjalnie przeznaczonym do badań pokoju na terenie Instytutu Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego. Podczas badania dbano o komfort uczestników. Przykładowo, chorzy i ich opiekunowie mogli zgłaszać potrzebę zrobienia przerwy. Warunki badania były standaryzowane, tzn. każde przeprowadzono dokładnie w taki sam sposób (identycznie pod względem kolejności testów, podawania instrukcji zadania, itd.).

Czas prowadzenia badań i zbierania danych pokrywa się z rekrutacją, która rozpoczęła się 15 lutego 2020 roku i następnie na początku marca 2020 została wstrzymana na pół roku z powodu wybuchu pandemii SARS-COV-2. Rekrutacja ostatecznie została zakończona w kwietniu 2023, a zbieranie danych w maju 2023. Rekrutacja miała miejsce na terenie gdańskich placówek medycznych. Za rekrutację odpowiedzialni byli lekarze neurologicy, którzy

zapraszali osoby z potwierdzoną diagnozą choroby Parkinsona do uczestnictwa w badaniu. Na tym etapie pacjenci wyrażali (lub nie) pisemną zgodę na udział w badaniu. Dostawali także wskazówki z prośbą o zgłoszenie się na drugi etap badań – diagnozę neuropsychologiczną. Potencjalni uczestnicy byli informowani o konieczności przybycia na badanie neuropsychologiczne wraz z opiekunem lub bliską osobą z rodziny. Osoba bliska wyrażała zgodę na udział w projekcie podczas badania neuropsychologicznego pacjenta i była proszona o wypełnienie dokumentów, w tym kwestionariuszy psychologicznych.

4.5. Osoby badane

4.5.1. Uczestnicy z grupy klinicznej

Grupa kliniczna składała się z osób ze zdiagnozowaną idiopatyczną chorobą Parkinsona. Kryteria włączające obejmowały:

- (1) diagnozę idiopatycznej choroby Parkinsona potwierdzoną przez lekarza neurologa na podstawie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (kod choroby: G20; World Health Organization, 1993);
- (2) praworęczność (ze względu na wykluczenie wpływu odmiennej lateralizacji na pomiar czasów reakcji);
- (3) natywne posługiwanie się językiem polskim;
- (4) zgoda na udział w projekcie - chorzy musieli wyrazić zgodę na udział w badaniu, w przeciwnym razie proces diagnostyczny nie był kontynuowany.

Do kryteriów wykluczających w grupie klinicznej zaliczono:

- (1) poważne problemy ze wzrokiem oraz słuchem (uniemożliwiające przeprowadzenie standaryzowanej diagnozy neuropsychologicznej);
- (2) silne zaburzenia depresyjne oraz historię chorób psychicznych (w tym schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową);

- (3) uzależnienie od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych;
- (4) przebyty udar krwotoczny lub niedokrwienny;
- (5) przebyty zabieg głębokiej stymulacji mózgu oraz epilepsja.

Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, spełniający kryteria włączające i wykluczające byli włączani do projektu bez względu na wiek, płeć oraz wykształcenie. Istotne dane medyczne, takie jak aktualnie przyjmowane dawki lewodopy oraz czas trwania i historia choroby były pozyskiwane z archiwów centrum medycznego oraz szpitala.

Uczestnicy z chorobą Parkinsona na podstawie wyników uzyskanych w badaniu neuropsychologicznym byli klasyfikowani przez dwóch sędziów kompetentnych (specjalistkę neuropsycholożkę kliniczną oraz psycholożkę) do jednej z trzech grup:

- (1) bez zaburzeń poznawczych (PD w normie),
- (2) chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (PD-MCI),
- (3) chorych z lekką demencją (PDD).

Podział odbywał się zgodnie z kryteriami oceny funkcjonowania poznawczego osób z chorobą Parkinsona zaproponowanymi przez Movement Disorder Society (MDS). Powyższe kryteria zaprezentowano w rozdziale I.

4.5.2. Opiekunowie

Za opiekuna nieformalnego uznawana była bliska osoba z rodziny, która przebywa z chorym znaczącą ilość czasu. Nie był istotny stopień pokrewieństwa. Osoba bliska musiała być pełnoletnia. Opiekunowie musieli wyrazić zgodę na udział w badaniu.

4.5.3. Uczestnicy z grupy porównawczej

Rekrutacja osób chętnych do badania porównawczego odbywała się z wykorzystaniem metody kuli śnieżnej. Osoby były w miarę możliwości dobierane pod względem zgodności

proporcji płci, wieku oraz wykształcenia w porównaniu do grupy klinicznej. Kryteria włączające obejmowały:

- (1) natywne posługiwanie się językiem polskim,
- (2) praworęczność (podobnie jak w grupie klinicznej).

Do kryteriów wykluczających zaliczono:

- (1) poważne schorzenia neurologiczne, w tym przebyte operacje neurochirurgiczne i podejrzenie lub zdiagnozowana choroba neurodegeneracyjna,
- (2) znaczące problemy ze wzrokiem i słuchem,
- (3) zdiagnozowane choroby psychiczne (takie jak schizofrenia czy choroba afektywna dwubiegunowa),
- (4) uzależnienie od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych,
- (5) wynik w skali przesiewowej Mini-Mental State Examination poniżej 27 pkt.

Z badania nie wykluczano chętnych, którzy w przeszłości leczyli się na depresję lub aktualnie skarżą się na łagodne zaburzenia depresyjne, ponieważ rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych jest wysokie w grupie klinicznej jak i w populacji ogólnej.

4.6. Procedura badania

4.6.1. Uczestnicy z grupy klinicznej

a) Badanie neurologiczne

Po wyrażeniu chęci udziału w badaniu oraz podpisaniu świadomej zgody, uczestnicy byli zapraszani na badanie neurologiczne przeprowadzane przez lekarzy ze specjalizacją w dziedzinie neurologii, na co dzień zajmującymi się diagnostyką i leczeniem choroby Parkinsona, które obejmowało wykonanie standaryzowanej skali oceny stopnia zaburzeń w przebiegu choroby Parkinsona. Dodatkowo zadaniem lekarza było przeprowadzenie podstawowego wywiadu medycznego na temat historii choroby oraz aktualnie zażywanych

leków, a także ocena zgodności pacjenta z kryteriami włączenia i wyłączenia. Na podstawie zebranych danych, komisyjnie (dwie osoby – psycholog i asystent – w celu wyeliminowania ryzyka popełnienia błędów) liczone dzienną dawkę lewodopy przyjmowaną przez każdego pacjenta, a wyniki raportowano w bazie w postaci standaryzowanego wskaźnika LEDD. Badanie neurologiczne przeprowadzano wyłącznie w fazie „on” pacjentów. Uczestnicy projektu w kolejnym kroku byli kierowani na badanie neuropsychologiczne.

b) Badanie neuropsychologiczne

Na diagnozę neuropsychologiczną osoby chore były zapraszane wraz z osobą bliską lub opiekunem. Badanie trwało około 3 godziny, w zależności od tempa pracy uczestnika. Opiekun był proszony o wypełnienie kwestionariuszy dotyczących m.in. nastroju i jakości życia oraz oceny osoby chorej pod względem nasilenia objawów apatii i zaburzeń wykonawczych. Osoba z chorobą Parkinsona równolegle wypełniała ankiety socjodemograficzne i kwestionariusze psychologiczne. Czasami, w przypadku osób z nasilonymi zaburzeniami poznawczymi, prowadzący badanie pomagał w wypełnianiu dokumentów, np. głośno czytał pytania, a badany odpowiedzi wskazywał na kartce. W kolejnym kroku przeprowadzano badanie neuropsychologiczne. Testy były prezentowane każdemu uczestnikowi badania dokładnie w takiej samej kolejności. Ostatnim etapem badania był pomiar czasów reakcji. Chory był zapraszany do zajęcia miejsca przed 22 calowym ekranem komputera. Na biurku przed uczestnikiem umieszczano specjalnie zaprojektowaną przez inżyniera konsolę z guzikami. Konsola to prostokątna podstawka z dwoma dużymi przyciskami typu grzybek. Zadania pomiarów czasów reakcji nie wymagały znajomości obsługi komputera. Wiele osób badanych w podeszłym wieku zaaprobowало powyższe rozwiązanie, które pozwalało badanym w pełni skupić się na poleceniu.



Konsola z guzikami (projekt własny)

Okolo miesiąc po badaniu każdy uczestnik z chorobą Parkinsona otrzymywał opinię psychologiczną z podsumowaniem wyników z badania neuropsychologicznego. Jeżeli pacjent wyrażał zgodę, opinia była wysyłana równolegle do neurologa prowadzącego pacjenta. W niektórych przypadkach wynik badania neuropsychologicznego był powodem dokonania korekty leczenia farmakologicznego. W przebiegu poważnych zaburzeń poznawczych lub nastroju wdrażano leczenie prokognitywne lub leczenie przeciwdepresyjne, co stanowiło dodatkową korzyść dla pacjentów.

Narzędzia wykorzystywane do badania neuropsychologicznego:

- Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego MMSE – test przesiewowy;
- Kalifornijski Test Uczenia się Językowego CVLT;
- Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak z WAIS-R;
- Test Fluencji Słownej – COWAT;
- Figura Złożona Rey'a;
- Test Łączenia Punktów TMT.

Narzędzia użyte do pomiaru aspektów psychologicznych:

- Ankieta socjodemograficzna (pacjent);
- Geriatryczna Ocena Depresji, GDS;

- Samooceny sprawności funkcji wykonawczych chorego kwestionariuszem DEX-S;
- Skala apatii AS.

4.6.2. Opiekunowie

Opiekunowie/bliskie osoby z rodziny były zapraszane wraz z chorym na badanie neuropsychologiczne. Wyrażenie zgody na udział w badaniu przez opiekuna było konieczne do przeprowadzenia badania neuropsychologicznego osoby z chorobą Parkinsona. Zadaniem opiekuna było wyłącznie wypełnienie kwestionariuszy. Część z nich dotyczyła subiektywnego poczucia dobrostanu opiekuna, tj. poczucia obciążenia opieką oraz jakości życia. Pozostałe wiązały się z oceną chorego (pomiar typu *peer rating*) w zakresie nasilenia u niego objawów apatii oraz zaburzeń wykonawczych. W przypadku osób z demencją opiekun weryfikował również podstawowe informacje zawarte w ankiecie socjodemograficznej dotyczącej chorego.

Narzędzia wykorzystane w badaniu:

- Ankieta socjodemograficzna (opiekun);
- Ocena sprawności funkcji wykonawczych podopiecznego kwestionariuszem DEX-I;
- Skala apatii AS (ocena siebie oraz podopiecznego);
- Kwestionariusz jakości życia WHOQOL;
- Kwestionariusz poczucia obciążenia Zarita, ZBI;
- Barthel Index.

4.6.3. Uczestnicy z grupy porównawczej

Osoby z grupy porównawczej były zapraszane na badanie neuropsychologiczne oraz pomiar czasów reakcji. W pierwszym kroku wypełniali ankietę socjodemograficzną, w której zadawano newralgiczne pytania o kryteria włączające i wykluczające. Chociaż wstępny wywiad kwalifikacyjny przeprowadzano wcześniej z potencjalnym uczestnikiem badania telefonicznie, zdarzało się, że odpowiedzi podawane podczas właściwej diagnozy różniły się od tych deklarowanych podczas rozmowy zdalnej. Stąd istotne było ponowne zapytanie o stan

zdrowia uczestnika. Jeżeli informacje podane w ankiecie były zgodne z założeniami włączenia i wyłączenia do grupy, w kolejnym kroku wykonywano test przesiewowy Mini-Mental State Examination. Dokładnie ten sam został użyty w grupie klinicznej. Jeżeli ochotnik kwalifikowany do grupy porównawczej uzyskał minimum 27 pkt, badanie kontynuowano. Diagnoza neuropsychologiczna była analogiczna do tej przeprowadzanej w grupie klinicznej, tzn. wykonywano dokładnie takie same testy, w tej samej kolejności. Po zakończonym badaniu neuropsychologicznym uczestnik był proszony o wypełnienie pozostałych kwestionariuszy psychologicznych dotyczących pomiarów głównie jakości życia oraz objawów depresyjnych. Ostatnim etapem każdego spotkania było wykonanie zadań służących do pomiaru czasów reakcji. Również w tym przypadku pomiar przebiegał dokładnie tak samo jak w grupie osób chorych. Badanie szacunkowo trwało średnio około dwie godziny piętnaście minut. Każdy uczestnik z grupy porównawczej bezpośrednio po zakończeniu badania otrzymywał ustną informację zwrotną na temat swojego funkcjonowania poznawczego. Dodatkową formą gratyfikacji za udział był bon na zakupy w Empiku o wartości 40 zł przekazywany każdemu ochotnikowi na końcu spotkania.

Narzędzia użyte do badania aspektów psychologicznych:

- Ankieta socjodemograficzna (grupa kontrolna);
- Kwestionariusz depresji GDS;
- Kwestionariusz jakości życia WHOQOL.

4.7. Metody pomiaru

Badanie kwestionariuszowe – osoby z chorobą Parkinsona

- a) Ankieta socjodemograficzna – w autorskiej ankiecie gromadzono podstawowe informacje o pacjencie, tj.: wiek, wykształcenie, stan cywilny, lata choroby (czas, który upłynął od postawienia diagnozy neurologicznej liczony w miesiącach oraz subiektywny czas jaki upłynął od pojawienia się pierwszych objawów sugerujących

chorobę Parkinsona do postawienia diagnozy); ocena stanu zdrowia, w tym choroby współwystępujące. Informacje na temat leczenia farmakologicznego, w tym aktualnych dawek leków zbierał podczas wywiadu medycznego lekarz neurolog.

- b) Geriatryczna Ocena Depresji – powszechnie wykorzystywany deklaracyjny test oceny nasilenia objawów depresji wśród osób w wieku podeszłym (Albiński i in., 2011; Yesavage i in., 1982). Test składa się z 30 pytań, na które odpowiada się na skali zero jedynkowej, tzn. tak/nie. W projekcie wykorzystano test GDS ze względu na jego prostotę. Współczynnik rzetelności testu wyniósł w badaniu 0,88. Wynik ogólny jest wskaźnikiem objawów depresyjnych. W teście nie wyróżnia się podskal. Próg 10 pkt i więcej sugeruje epizod łagodnej depresji, natomiast 20 i więcej epizod depresji głębokiej.
- c) Skala Apatii (ang. *Apathy Scale*) – jeden z najczęściej stosowanych deklaracyjnych testów apatii na całym świecie (Starkstein i in., 1992) składa się z 14-itemów, a odpowiedzi udzielane są na skali 4-stopniowej: wcale, nieco, raczej tak, bardzo. Jest skalą rekomendowaną w przypadku badań osób z chorobą Parkinsona. Na skalę składa się wynik ogólny, będący sumą wszystkich itemów. Alfa-Cronbacha w niniejszym badaniu wynosi 0,79 w wersji samooceny oraz 0,75 w wersji oceny opiekuna. W niniejszym badaniu zastosowano procedurę *peer ratingu*, tzn. skala była wypełniana przez osoby chore oraz przez ich opiekunów – osoba bliska była proszona o ocenę chorego oraz dodatkowo siebie.
- d) Kwestionariusz DEX (ang. *Dysexecutive Questionnaire*) – składa się z 20 pytań i dwóch wersji arkusza, jednej przygotowanej do samooceny chorego (DEX S) oraz drugiej, przeznaczonej dla opiekuna (DEX I) . Pytania są analogiczne w obydwu wersjach i dotyczą deklaratywnej oceny codziennego funkcjonowania wykonawczego. Odpowiedzi udzielane są na 5 stopniowej skali Likerta – nigdy, prawie nigdy, czasem,

dość często, bardzo często. Test należy do baterii testów BADS (ang. *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*) – ekologicznej metody do pomiaru zaburzeń funkcji wykonawczych (Wilson i in., 1996). Wyższy wynik sugeruje większe nasilenie trudności wykonawczych w życiu codziennym. Ideą testu jest zestawianie odpowiedzi chorego oraz opiekuna. Znaczne rozbieżności pomiędzy wynikami, zwłaszcza jeśli istotnie bardziej nasilone problemy wykonawcze dostrzega u chorego opiekun, mogą być interpretowane jako zaburzenia wglądu osoby chorej, tj. anozognozja. Alfa-Cronbacha wyniosła 0,90 w zakresie samooceny chorych oraz 0,92 w zakresie oceny opiekuna.

Badanie kwestionariuszowe – osoba bliska/opiekun osoby z chorobą Parkinsona

- a) Kwestionariusz WHOQOL (ang. *World health Organization Quality of Life Questionnaire*) – kwestionariusz do pomiaru jakości życia, na którą składa się 8 niezależnych itemów, każdy mierzący inny aspekt jakości życia. Możliwe jest analizowanie wybranych pytań pojedynczo jako wysoce trafnych miar jednoitemowych. Polską wersję kwestionariusza, która stanowi skróconą wersję oryginalnego testu WHOQOL-BREF przygotował zespół Atroszko i in. (2022). Kwestionariusz zakłada ocenę jakości życia w zakresie trzech domen: fizycznej, społecznej oraz psychologicznej. Wynik sumaryczny to ogólna jakość życia. Odpowiedzi są udzielane na 9 itemowej skali Likertowskiej – typ odpowiedzi różni się w zależności od pytania. Alfa-Cronbacha obliczona dla wyniku ogólnego potwierdza wysoką rzetelność testu (0,83) (Woropay-Hordziejewicz i in., 2022).
- b) Kwestionariusz poczucia obciążenia Zarita (ang. *Zarit Burden Interview*) – jedna z najczęściej wykorzystywanych miar poczucia obciążenia opiekunów na świecie. Zarit (1980) należał do prekursorów badających zjawisko poczucia obciążenia. Skala składa się 22 pytań, przy czym odpowiedzi są udzielane na 5 stopniowej Skali Likerta: nigdy,

rzadko czasami, dość często oraz prawie zawsze. Im wyższy wynik, tym wyższe poczucie obciążenia danego opiekuna. Na wynik ogólny składa się suma wszystkich punktów. Alfa-Cronbacha w niniejszym badaniu wynosi 0,91.

Badanie neuropsychologiczne

- a) Krótka Ocena Stanu Umysłowego (ang. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) – krótki test przesiewowy, służący do oceny globalnego funkcjonowania poznawczego, w ramach którego dokonuje się oceny: orientacji w czasie oraz miejscu, zapamiętywania, uwagi i liczenia (w tym pamięci operacyjnej), przypominania, nazywania, powtarzania, czytania, pisania i przerysowywania. Autorką polskiej wersji testu jest Joanna Stańczak (Stańczak, 2013), natomiast wersji oryginalnej Folstein (1975). Maksymalny możliwy do uzyskania wynik wynosi 30 pkt. Pierwotnym przeznaczeniem testu było przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku choroby Alzheimera. Aktualnie jest to jeden z najczęściej wykorzystywanych narzędzi wstępnych w przebiegu różnych schorzeń. Do znaczących ograniczeń testu należą jednak: pobieżna ocena funkcji językowych oraz brak zadań angażujących typowo funkcje wykonawcze (Burdick i in., 2014). Z zachowaniem ostrożności w zakresie interpretacji może być wykorzystywany w neuropsychologicznej ocenie funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona jako wsparcie diagnostyczne i uzupełnienie całościowej oceny pacjenta. Warto w tym miejscu wspomnieć, że żadna diagnostyka nie powinna ograniczać się wyłącznie do wykonania testu przesiewowego. MMSE ma również kilka zalet, z powodu których został wykorzystany w niniejszym projekcie. Po pierwsze, jest krótki – jego przeprowadzenie zajmuje parę minut. W porównaniu, bardziej szczegółowy test Addensbrook Examination (ACE-III) wymaga znacznie większego nakładu czasowego. Ponadto wiele zadań w ACE-III angażuje funkcje językowe, które w chorobie Parkinsona są zazwyczaj dobrze zachowane. W

przeciwieństwie do Montreal Scale (MOCA), MMSE nie zawiera zadań, które powielają się w kolejnych testach (np. Teście Łączenia Punktów, który był wykorzystywany w niniejszym projekcie). Dodatkowo, w kryteriach diagnostycznych zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona zaproponowanych przez Movement Disorders Society zwrócono uwagę na wysoką wartość diagnostyczną zadania przerysowywania pięciokątów jako czynnika predykcyjnego demencji. Rzetelność testu w przypadku choroby Parkinsona wynosi 0,76. Wynik kodowano jako sumę uzyskanych przez pacjenta punktów.

- b) Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego CVLT – adaptacja polska została przygotowana przez Emilię Łojek oraz Joannę Stańczak (Łojek & Stańczak, 2010), a w wersji oryginalnej przez Delis, Kramer, Kaplan oraz Ober (2002). Jest to metoda znormalizowana dla grup wiekowych 16-79 lat, służąca do pomiaru werbalnej pamięci słuchowej. Powszechnie używana na całym świecie. Rzetelność testu jest oceniana jako wysoka, waha się w zależności od przedziału wiekowego osób badanych w zakresie od 0,90 do 0,95. Trafność również oszacowano jako wysoką. Zadanie polega na zapamiętywaniu szesnastoelementowej listy zakupów, która jest prezentowana słownie badanemu 5 razy. Po każdej prezentacji listy uczestnik powtarza w dowolnej kolejności wszystkie słowa, które udało mu się zapamiętać. Następnie prezentowana jest kolejna szesnastoelementowa lista słów, która pełni formę dystraktora. Badany tym razem również powtarza wszystkie zapamiętane słowa, a następnie proszony jest o ponowne przypomnienie sobie słów z listy wcześniej prezentowanej 5krotnie – jest to tak zwane odtwarzanie swobodne po krótkim odroczeniu. Dodatkowo uczestnik proszony jest o pogrupowanie zapamiętanych słów według czterech następujących kategorii: przyprawy i zioła, owoce, narzędzia oraz ubrania. Po upływie 20 minut, podczas których można wykonywać inne testy neuropsychologiczne nieangażujące

pamięci, uczestnik jest proszony o ponowne przypomnienie sobie słów z początkowo prezentowanej listy (odtworzenie swobodne po długim odroczeniu) oraz pogrupowanie zapamiętanych słów zgodnie z czterema kategoriami. Na sam koniec przeprowadza się zadanie nazywane rozpoznawaniem, które polega na rozpoznaniu wśród czytanych przez badającego słów tych, które pojawiły się na prezentowanej liście słów. Na podstawie testu można określić wiele wskaźników pamięciowych, również takich, które korelują z zaburzeniami funkcji wykonawczych. W formie podstawowej analizowana jest tzw. krzywa uczenia się, czyli zdolność przyswajania nowych informacji oraz sprawność procesów kodowania, przechowywania i wydobywania pamięciowego. Według autorki testu, podczas wykonywania zadań, oprócz pamięci werbalnej aktywowana jest: uwaga słuchowo-werbalna, pamięć operacyjna, odbiór i produkcja mowy, pamięć długotrwała oraz funkcje wykonawcze. Interpretacja testu w mojej ocenie wymaga dysponowaniem gruntowną wiedzą neuropsychologiczną – przede wszystkim w zakresie różnicowania zaburzeń pamięciowych z zaburzeniami funkcji wykonawczych, wtórnie pogarszającymi procesy pamięciowe.

W niniejszym projekcie, na poziomie statystycznym, brano pod uwagę wyłącznie podstawowe zmienne, najczęściej raportowane w artykułach naukowych dotyczących funkcjonowania poznawczego osób z chorobą Parkinsona tj.: krzywa uczenia się, liczba zapamiętanych słów w liście dystrakcyjnej, odtwarzanie swobodne po krótkim odroczeniu, odtwarzanie swobodne zgodnie z kategorią po krótkim odroczeniu, odtwarzanie swobodne po długim odroczeniu, odtwarzanie zgodnie z kategorią po długim odroczeniu oraz rozpoznawanie. Odpowiedzi były kwalifikowane jako poprawne, wtrącenia (w przypadku podania słowa niefigurującego na liście) oraz powtórzenia (gdy słowo odtworzono minimum dwukrotnie w jednej próbie). W przypadku rozpoznawania kodowano rozpoznania prawidłowe, błędy (rozpoznanie

falszywe) oraz pominięcia. Podczas komisji kwalifikujących pacjentów wyniki CVLT były interpretowane ilościowo i jakościowo przez sędziów kompetentnych. Pod uwagę brano zdolność organizacji materiału pamięciowego, czyli strategie uczenia się. Oceniano zdolność kodowania oraz samodzielnego wydobywania na tle sprawności rozpoznawania. Wyniki interpretowano holistycznie, w kontekście rezultatów otrzymanych w innych testach.

- c) Powtarzanie cyfr ze Skali Inteligencji Wechslera (WAIS-R) – to jeden z podtestów części słownej Skali Inteligencji Wechslera dla dorosłych (WAIS-R), w polskiej adaptacji autorstwa Brzezińskiego (Brzeziński i in., 2004) Współczynniki rzetelności podtestu wahają się w od 0,69 do 0,86 w zależności od badanej grupy wiekowej. Wyniki surowe są odnoszone do wyników przeliczonych. Dla każdej z podskal autorzy podają średnią dla przedziału wiekowego, ze zróżnicowaniem na płeć, co ułatwia interpretację uzyskanego rezultatu. Przeprowadzanie wybranych podskal testu WAIS-R ma zastosowanie w diagnozach neuropsychologicznych i nie stanowi formy badania inteligencji, ale wybranych funkcji poznawczych (Ardila, 1999). Zadaniem badanego jest powtarzanie coraz dłuższych ciągów cyfr (rozpoczynając od trzejelementowych w przypadku podtestu wprost i dwuelementowych w przypadku zadania wspak), prezentowanych przez badacza w tempie jeden element na sekundę (tempo kodowania informacji w pamięci krótkotrwałej). Powtarzanie Cyfr Wprost angażuje procesy uwagi i pamięć krótkotrwałą, natomiast powtarzanie Wspak głównie pamięć operacyjną. Wadą testu jest brak oddzielnych norm do podtestu angażującego uwagę i podtestu badającego pamięć operacyjną.

Na potrzeby badania kodowano liczbę poprawnie powtórzonych ciągów wprost i wspak, a także wynik przeliczony. Poprawne powtórzenie to wypowiedzenie dokładnie tych samych cyfr, w takiej samej kolejności w jakiej były czytane przez

badającego. Podczas komisji ocen wykonania badania neuropsychologicznego przyjęto powszechną normę pojemności pamięci krótkotrwałej (7 + / - 2 elementy).

- d) Test Fluencji Słownej – COWAT, *Controlled Oral Word Association Test*. Procedura przeprowadzania Skali Fluencji Słownej została opisana po raz pierwszy przez Goodglass i Kaplan (1983). Test ma wysoką przydatność w diagnostyce neuropsychologicznej w przebiegu choroby Parkinsona (Szepietowska i in., 2012). Rzetelność metody oszacowana metodą test-retest na podstawie współczynnika korelacji jest wysoka i wynosi około 0,70. Dodatkowo skala wykazuje dużą stabilność w czasie. Test składa się z dwóch prób wymieniania słów w ciągu minuty: zgodnie z kategorią semantyczną szeroką (zwierzęta) i fonemiczną (słowa na literę „k”). Litera „k” w języku polskim odpowiada frekwencji częstości występowania słów na literę „f” w języku angielskim. Końcowy wynik jest określany jako WP (ang. *Word Production*), czyli „produkcja słowna”. Test bada gotowość słowną, w którą uwikłane są inne procesy poznawcze: uwaga, pamięć (zwłaszcza semantyczna w przypadku fluencji semantycznej) i zdolność tworzenia strategii przeszukiwania zasobów pamięciowych o charakterze wykonawczym.

W projekcie wynik kodowano jako sumę poprawnych słów (zgodnych z poleceniem) wymienionych przez minutę. Wtrącenia to słowa nie spełniające kryteriów w danej próbie – w przypadku kategorii fonemicznej były to nazwy własne na literę „k”, o czym uczestnik był informowany przed rozpoczęciem zadania. Dodatkowo sumowano ewentualne powtórzenia pojawiające się w danej próbie.

- e) Test Łączenia Punktów (ang. *Trail Making Test*, TMT) należy do metod niewerbalnych. Stanowi część baterii testów neuropsychologicznych Delis-Kaplan EF System. Procesy, które są angażowane podczas wykonania testu TMT przeanalizował szczegółowo zespół Sanchez-Cubbillo i in. (2009). Poprawne wykonanie zadania

wymaga koordynacji wielu procesów poznawczych, takich jak: pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, ciągłość uwagi i przeszukiwanie pola wzrokowego. Składa się z dwóch podtestów: A i B. Część A jest miarodajnym wskaźnikiem tempa pracy psychomotorycznej. Zadaniem badanego jest w jak najkrótszym czasie połączyć linią kolejne cyfry. Każdorazowo procedura jest prezentowana na krótkim przykładzie, który pomaga zrozumieć treść zadania, na bazie którego badający w razie potrzeby rozwiewa wątpliwości uczestnika badania. Przejście do właściwej części zadania jest możliwe wyłącznie po uprzednim upewnieniu się zrozumienia przez badanego procedury wykonania testu. Część B wymaga zdolności przełączania się pomiędzy prostym materiałem pamięciowym (cyframi i literami). Oba podtesty są wykonywane pod presją czasową, a tempo wykonywania zadań jest jednym z aspektów podlegających ocenie. Test pozwala zatem (zwłaszcza część A) ocenić spowolnienie psychomotoryczne u pacjentów z chorobą Parkinsona. Miarodajnym wskaźnikiem niezależnym od nasilenia spowolnienia jest obliczenie proporcji czasu wykonania części B/A (Sitek i in., 2013). Wskaźnik przekraczający cyfrę 3 uznaje się za rzetelną ocenę nasilenia dysfunkcji wykonawczych. Stuss i in. (2001) wykazali, że nawet jeden błąd popełniony w części B koreluje ze zmianami strukturalnymi w okolicach czołowych, zwłaszcza w obszarach grzbietowo-bocznych. W ocenie wykonania zadania na potrzeby projektu uwzględniano współczynnik wykonania B/A oraz popełnione błędy.

- f) Figura Złożona Rey'a – powszechnie wykorzystywana metoda do ocena funkcji wzrokowo-przestrzennych angażująca prakcję konstrukcyjną (Sherman i in., 2023). Test mierzy kilka procesów poznawczych: gnozę, w tym umiejętność analizy złożonego materiału przestrzennego, zdolności planowania, ogólnie rozumiane funkcje wzrokowo-przestrzenne oraz pamięć wzrokową. Zadanie polega na wykonaniu kopii

rysunku figury. Po upływie około pięciu minut od ukończenia rysunku osoba badania jest proszona o naszkicowanie uprzednio kopiowanej figury z pamięci. Błędna interpretacja wyników testu może prowadzić do nietrafnej interpretacji na temat procesu podstawowego odpowiedzialnego za ewentualne niepowodzenie wykonania zadania. Jak zauważyli Przybylski i Oszwa (2007), w wykonaniu kopii figury Reya mogą ujawniać się deficyty planowania. Wykonanie kopii bez wykorzystania skutecznych strategii planowania może wtórnie pogorszyć zdolność przywołania figury z pamięci. Stąd wyniki testu powinny być interpretowane ostrożnie, ważna jest obserwacja pacjenta podczas tworzenia rysunków. Na potrzeby badania korzystano ze standardowej formatki punktowej – przyznawano 0, 1 lub 2 punkty za każdy element. Sumowano wynik punktów uzyskany zarówno w kopii, jak i rysunku z pamięci. Dodatkowo szacowano współczynnik przypominania, w którym zakładano, że ilość punktów uzyskanych w przypadku kopii to 100%.

- g) Barthel Index – nie wykorzystywany w analizie statystycznej niniejszego projektu, ale służący wsparciem przy diagnozie demencji podczas komisji sędziów kompetentnych oceniających profil poznawczy pacjentów (Morley i in., 2012). Popularna miara samodzielności chorego, uwzględniająca głównie aspekty ruchowe. Rekomendowana w przebiegu choroby Parkinsona.

Badanie neurologiczne

- a) MDS-UPDRS (ang. *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) – zrewidowana wersja skali UPDRS. Najczęściej używane narzędzie do obiektywnego pomiaru zaawansowania choroby Parkinsona (Goetz i in., 2007). Składa się z 4 części: I i II samoopisowej oraz III i IV przeprowadzanej przez lekarza neurologa specjalizującego się w chorobie Parkinsona. Część I mierzy pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych, część II ruchowe aspekty codziennego

funkcjonowania, część III objawy ruchowe, a część IV powikłania ruchowe. W niniejszym badaniu wykorzystywane były wszystkie 4 części kwestionariusza. Wyniki raportowane były oddzielnie dla każdej części oraz jako ogólna suma punktów. Im wyższy wynik, tym wyższe nasilenie różnych objawów chorobowych.

Eksperyment ROBBIA (ROtman-Baycrest Battery for Investigating Attention)

W badaniu wykorzystano 4 podtesty z baterii testów ROBBIA. Ideą zadania był pomiar czasów reakcji (ang. *reaction time* – *RT*) w trzech warunkach: (1) prosty czas reakcji (ang. *Simple RT*); (2) zadanie z wyborem (ang. *Choice RT*) oraz (3) zadanie z przygotowaniem (ang. *Prepare RT*). Każda osoba badana przed rozpoczęciem właściwego zadania była zapoznawana z dokładną instrukcją oraz wykonywała próby testowe. Łącznie każdy uczestnik badania wykonywał 4 zadania, po jednym w pomiarze prostego czasu reakcji oraz zadania z wyborem oraz dwa w paradygmacie zadania z przygotowaniem (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007).

Do eksperymentu wykorzystano 22 calowy monitor oraz specjalnie zaprojektowany przez autorkę badania i wykonany przez inżyniera panel z guzikami. Użyte guziki miały średnicę 2,5 cm i były klasycznymi przyciskami typu grzybek. Panel miał być wygodny w użytkowaniu dla osób z chorobą Parkinsona nawet ze znaczącymi zaburzeniami ruchowymi. Chciano uniknąć pomyłek związanych z wyborem niewłaściwego guzika spowodowanych zaburzeniami ruchowymi. Dodatkowo panel minimalizował stres związany z badaniem wśród osób w wieku podeszłym nie potrafiących obsługiwać komputera. Guzik po lewej stronie pacjenta był guzikiem oznaczonym numerem 1, po prawej stronie – guzikiem 2. Każdorazowe kliknięcie przycisku wiązało się ze zniknięciem bodźca i rozpoczęcia nowego interwału czasowego losowo wybranego przez program. Zadania zostały zaprogramowane w darmowym programie PsychoPy (Peirce i in., 2019).

Bodźce prezentowane w próbach wyświetlały się w różnych interwałach czasowych: 3s, 4s, 5s, 6s, 7s, przy czym częstotliwość konkretnych interwałów była równa w każdej próbie.

- (1) Prosty czas reakcji – zadanie polegało na reagowaniu na pojawiającą się w różnych odstępach czasu literę A wyświetlającą się na środku ekranu. Badany miał reagować jak najszybciej klikając na każdą wyświetloną literkę przycisk 1. Prezentowano 50 bodźców w jednej sesji. Badani od numeru 36 wykonywali dwie sesje każdego zadania.
- (2) Zadanie z wyborem – polegało na klikaniu przycisku 1 na pojawiającą się na ekranie każdorazowo literę B, oraz reagowaniem przyciskiem 2, gdy na ekranie wyświetlała się którakolwiek z pozostałych liter: A, C, D. Prezentowało 60 bodźców w jednej sesji.
- (3) Zadanie z przygotowaniem – składało się z dwóch prób. Niniejsze zadanie różniło się od zadania z wyborem dodatkową wskazówką w postaci wyświetlającej się gwiazdki, pojawiającej się w regularnym odstępie czasu w stosunku do właściwego bodźca. W próbie trzeciej gwiazdka pojawiała się 1s przed bodźcem właściwym, natomiast w próbie czwartej 3s przed literami. Każda sesja w zadaniu 3 i 4 składa się z 60 bodźców. Zadaniem badanego było reagowanie przyciskiem 1 na literę D oraz przyciskiem dwa na A, B, C.

Powyższe zadania, według Stuss'a i in. składają się z komponentów, które stanowią wskaźniki konkretnych procesów składających się na przedni system uwagi, czyli energetyzacji, monitoringu oraz nastawienia na zadania. Sugerowany przez autorów oryginalnego eksperymentu podział przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6

Hipotetyczne procesy przedniego systemu uwagowego zaangażowane w wykonanie podtestów ROBBIA

Podtesty ROBBIA	Zmienne	Hipotetyczne procesy
Prosty czas reakcji (zadanie 1)	Czas reakcji Czas reakcji uzależniony od zmieniających się interwałów czasowych pomiędzy bodźcami (ang. <i>interstimulus interval, ISI</i>)	Energetyzacja Monitoring
Czas reakcji z wyborem (zadanie 2)	Czas reakcji Czas reakcji uzależniony od zmieniających się interwałów czasowych pomiędzy bodźcami (ang. <i>interstimulus interval, ISI</i>) Ogólna liczba błędów Stosunek błędów fałszywie pozytywnych do negatywnych	Energetyzacja Monitoring Monitoring Nastawienie na zadanie
Czas reakcji z przygotowaniem (zadanie 3 i 4)	Czas reakcji Ogólna liczba błędów Stosunek błędów fałszywie pozytywnych do negatywnych	Energetyzacja Monitoring Nastawienie na zadanie
	Czas reakcji (zwłaszcza w relacji do zadania z przygotowaniem) Ogólna liczba błędów Stosunek błędów fałszywie pozytywnych do negatywnych	Energetyzacja Monitoring Nastawienie na zadanie

Źródło: (Harciarek i in., 2016; Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007)

4.8. Metody statystyczne

W pracy wykorzystano zróżnicowane metody statystyczne, które można podzielić na trzy kategorie: (1) metody opisowe, (2) metody służące porównywaniu ze sobą grup i (3) metody służące do badania współwystępowania badanych zjawisk.

Statystyki opisowe wykorzystano do przedstawienia charakterystyki wszystkich czterech grup. W opisie zmiennych liczbowych wykorzystano średnie i odchylenia standardowe, w przypadku zmiennych kategoryalnych wykorzystano zaś częstości występowania

poszczególnych kategorii. Rzetelność pomiaru narzędziami psychometrycznymi sprawdzono przy pomocy współczynnika spójności wewnętrznej – alfy Cronbacha.

W przypadku porównań międzygrupowych wybór odpowiednich testów statystycznych zależał zarówno od powiązania ze sobą porównywanych (m.in. pomiary powtarzane), jak i od spełnienia założeń wymaganych przez testy parametryczne, przede wszystkim założenia o normalności rozkładu zmiennej w populacji. Zdecydowana większość porównań dotyczyła czterech grup (grupa porównawcza, PD w normie, MCI, PDD), co skutkowało zastosowaniem tzw. testów omnibus, porównujących wyniki we wszystkich grupach ze sobą, takich jak jednoczynnikowa analiza wariancji (ANOVA). Zdecydowana część analiz dotyczyła jednak czasów reakcji i błędów poznawczych, które nie charakteryzowały się rozkładem normalnym. Co więcej, badane próby były relatywnie niewielkie, co zwiększa wpływ obserwacji odstających na wyniki testu. Z tych powodów w przypadku porównań czasów reakcji i błędów zastosowano nieparametryczne odpowiedniki analizy wariancji: test Kruskala-Wallisa dla porównań niezależnych i test Friedmana w przypadku porównań zależnych (powtarzanych). W przypadku podziału wyników na podstawie dwóch czynników (w modelu 2x2) nieparametrycznych porównań między grupami dokonano przy pomocy porządkowej regresji logistycznej z zastosowaniem tzw. *dummy variables*. Taki sposób analiz pozwolił na szczegółowe porównania między grupami przy wykorzystaniu całej próby, co zminimalizowało szansę na popełnienie statystycznego błędu II rodzaju (wniosku fałszywie pozytywnego), a także możliwość sprawdzenia występowania interakcji między dwoma badanymi czynnikami. We wszystkich analizach porządkowej regresji logistycznej grupa porównawcza była użyta jako grupa odniesienia, współczynniki regresji oznaczają więc różnicę między daną grupą, a grupą porównawczą.

W przypadku analiz służących do badania współwystępowania badanych zjawisk wykorzystano analizę korelacji r Pearsona w przypadku zmiennych spełniających kryteria

parametryczne i korelacji *rho* Spearmana w przypadku zmiennych niespełniających owych kryteriów (czasy reakcji, błędy).

Wszystkich analiz dokonano w środowisku R, w większości wykorzystując domyślne funkcje tego języka. Porównania międzygrupowe i ich wizualizacja została dokonana przy użyciu paczki „ggstatsplot” (Patil, 2021), zaś regresje logistyczne przy użyciu paczki „ordinal”. We wszystkich testach przyjęto standardowy próg istotności statystycznej $p < 0,05$.

Rozdział V – Wyniki

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki badania. Opisano charakterystykę demograficzną i kliniczną badanych grup. W kolejnych podrozdziałach odniesiono się do postawionych hipotez dotyczących: energetyzacji, monitoringu, nastawienia na zadanie, apatii, anozognozji i funkcjonowania opiekunów.

5.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna osób badanych w podziale na grupy

Na przestrzeni trzech lat do badania neurologicznego zrekrutowano 110 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Spośród nich, 97 pacjentów i ich opiekunów wzięło udział w drugim etapie badania i zgłosiło się na diagnozę neuropsychologiczną. Ostatecznie do zbiorczych analiz wzięto pod uwagę 96 osób. Jeden pacjent nie współpracował podczas badania neuropsychologicznego, a jego agresywne zachowanie skłoniło prowadzącą do przerwania procedury ze względów bezpieczeństwa.

Wskaźnik retencji pomiędzy pierwszym a drugim badaniem wynosił 88,2%. Do najczęstszych powodów rezygnacji (zgodnie z deklaracją chorych lub ich opiekunów) należały: pogarszający się stan zdrowia i brak możliwości dojazdu z oddalonej miejscowości, obawa o własne zdrowie w obliczu pandemii Covid-19, niska motywacja oraz lęk przed oceną. Prawdopodobnie najczęściej rezygnowały osoby spełniające kryteria demencji (stąd też ta grupa badanych była najmniej liczna), jednak powyższy wniosek stanowi jedynie domniemanie na podstawie treści rozmów telefonicznych przeprowadzonych z opiekunami osób chorych.

Biorąc pod uwagę podział 96 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona pod względem ich funkcjonowania poznawczego, to do grupy chorych bez zaburzeń poznawczych (PD w normie) zakwalifikowano w wyniku oceny badania neuropsychologicznego 45 pacjentów (46,9%), do grupy osób z grupy klinicznej z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi

(PD-MCI) 39 pacjentów (40,6%), a do grupy z lekką demencją (PDD) jedynie 12 osób (12,5%).

Grupa porównawcza (GP) składała się z 46 osób i nie różniła się pod względem rozkładu płci i wieku od żadnej grupy klinicznej. Biorąc pod uwagę zmienne demograficzne pomiędzy grupami, to istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie w zakresie wykształcenia. Grupa porównawcza była lepiej wykształcona niż chorzy z demencją. Warto odnotować, że grupa osób z demencją faktycznie charakteryzowała się wyróżniająco niskim poziomem edukacji również na tle pozostałych grup klinicznych. Jest to spójne z ogólną charakterystyką tych chorych pojawiającą się w literaturze przedmiotu. Do powyższego rezultatu bardziej szczegółowo odniesiono się w sekcji dyskusji wyników. Podstawowe dane demograficzne i kliniczne w podziale na wszystkie badane grupy przedstawiono poniżej w tabeli 7.

Tabela 7*Dane demograficzne i kliniczne w podziale na badane grupy*

	PD w normie (n = 45)	PD-MCI (n = 39)	PDD (n = 12)	GP (n = 46)	
	<i>M (SD)</i> [min-max]				Statystyki porównań
Wiek	64,2 (8,0) [45-75]	64,8 (9,4) [39-82]	67,9 (6,2) [57-77]	62 (8,0) [40-75]	$F_{(3,138)} = 1,92$; $p = 0,129$
	<i>n (%)</i>				
Płeć (mężczyźni)	20 (44,4%)	20 (51,3%)	8 (66,7%)	16 (34,8%)	$\chi^2_{(3)} = 4.84$ $p = 0.184$
Poziom edukacji					
Podstawowa	1 (2,2%)	2 (5,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zawodowa	2 (4,4%)	6 (15,4%)	5 (41,7%)	2 (4,4%)	
Średnie	22 (48,9%)	18 (46,2%)	6 (50%)	14 (30,4%)	$H_{(3)} = 22.18$ $p < 0,001$
Wyż. licencjackie lub inżynierskie	4 (8,9%)	5 (12,8%)	0 (0%)	4 (8,7%)	
Magisterskie	16 (35,6%)	8 (20,5%)	1 (8,33%)	26 (56,5%)	
	<i>M (SD)</i>				
<i>Depresja (GDS)</i>	11,2 (7,0) [0-27]	8,8 (6,2) [0-25]	9,7 (4,5) [3-17]	6,0 (4,4) [0-21]	$F_{(3,138)} = 6,03$ $p < 0,001$
Czas trwania choroby w miesiącach	122,5 (76,4) [9-324]	91,0 (76,9) [13-384]	141,0 (120,0) [18-408]	-	$F_{(2,93)} = 2,35$ $p = 0,101$
Dzienna dawka lewodopy	1066,31 (616,13) [255-2600]	847,03 (498,38) [40-2160]	1247,08 (642,72) [200-2600]	-	$F_{(2,92)} = 2,35$ $p = 0,101$
UPDRS (wyn. ogólny)	52,2 (25,0) [4-131]	52,38 (23,4) [17-107]	60,7 (24,9) [26-96]	-	$F_{(2,92)} = 0,53$ $p = 0,590$
Część 1	11,4 (6,9) [0-38]	10,0 (5,6) [0-23]	12,6 (4,4) [6-21]	-	$F_{(2,92)} = 1,03$ $p = 0,362$
Część 2	11,6 (8,1) [0-44]	10,5 (6,9) [0-29]	11,0 (6,1) [2-21]	-	$F_{(2,92)} = 0,26$ $p = 0,769$
Część 3	25,0 (11,8) [4-53]	29,3 (12,1) [5-57]	33,8 (14,9) [9-58]	-	$F_{(2,92)} = 2,92$ $p = 0,059$
Część 4	4,2 (4,3) [0-16]	2,7 (4,0) [0-13]	4,2 (3,1) [0-11]	-	$F_{(2,92)} = 1,51$ $p = 0,226$
	<i>n (%)</i>				
Skala Hoehn i Yahr					
Etap 0	12 (27,9%)	8 (21,1%)	2 (18,2%)	-	
Etap I	27 (62,8%)	21 (55,3%)	6 (54,6%)	-	$H_{(2)} = 3,26$ $p = 0,196$
Etap II	3 (6,9%)	9 (23,6%)	3 (27,2%)	-	
Etap III	1 (2,4%)	0	0	-	

Adnotacja: PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza, *M* = średnia, *SD* = odchylenie standardowe

5.2. Energetyzacja

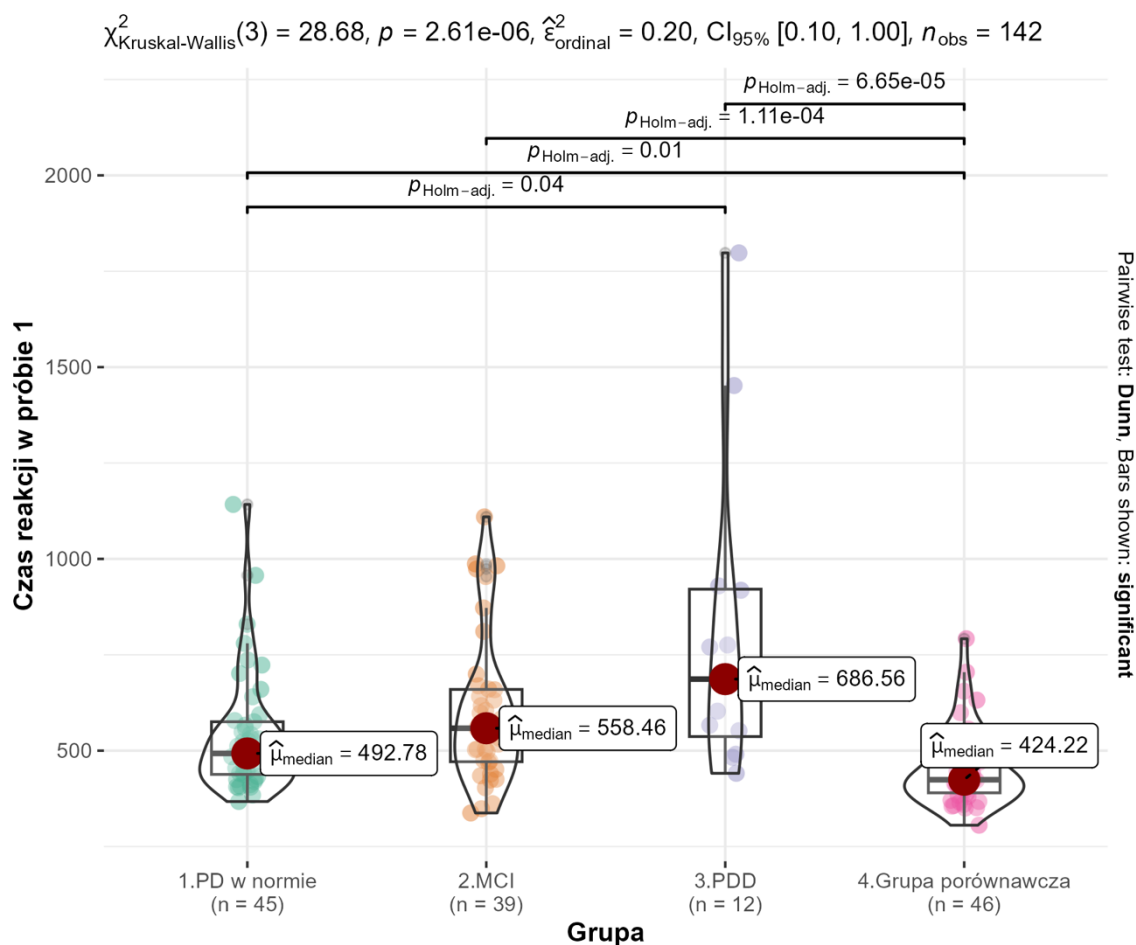
Weryfikacja hipotez H1a – H1c zakładających stopniowe pogarszanie się systemu energetyzacji wraz z progresem zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona wymagała dokonania porównań zarówno międzygrupowych w zakresie osiągniętych czasów reakcji, jak i wewnątrzgrupowych w kontekście uzyskanych profili tempa reakcji w kolejnych próbach. Wyniki statystyk pozwalających zweryfikować powyższe hipotezy przedstawiono w podrozdziałach 5.2.1 – 5.2.3.

5.2.1. Różnice w czasach reakcji pomiędzy grupami we wszystkich 4 próbach

Na rysunkach od 4-7 przedstawiono statystyki testu Kruskala-Wallisa ukazujące ewentualne różnice pomiędzy medianami czasów reakcji badanych grup w konkretnych próbach eksperymentu ROBBIA.

Rysunek 4

Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 1 - prosty czas reakcji



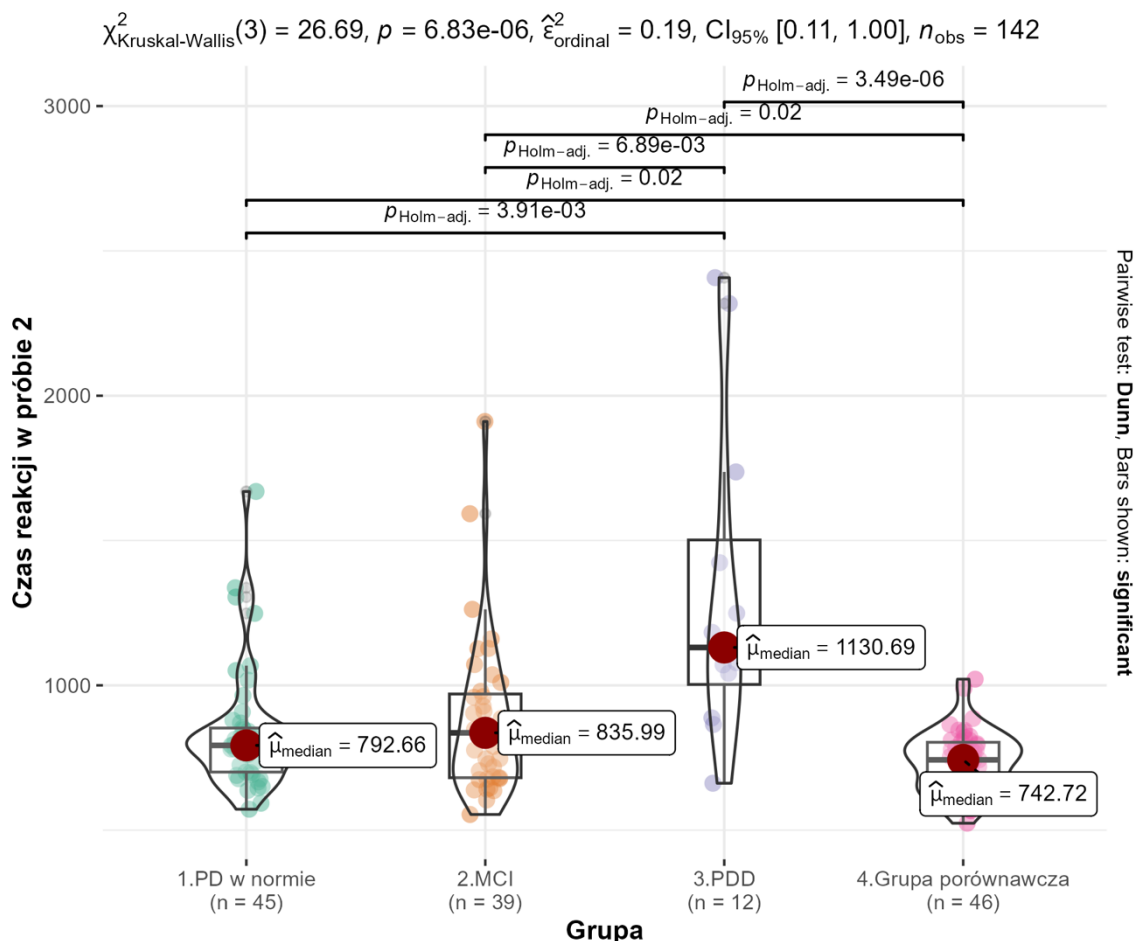
Adnotacja: PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

Porównanie grup testem Kruskala-Wallisa ujawniło statystycznie istotne różnice pomiędzy GP a wszystkimi grupami klinicznymi, przy czym osoby z GP reagują istotnie szybciej w zadaniu mierzącym prosty czas reakcji (bez konieczności podejmowania decyzji). Obserwuje się także istotną różnicę w zakresie tempa reakcji pomiędzy PD w normie a PDD. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy PD-MCI a PD w normie oraz PDD. Choć różnice pomiędzy czasami reakcji w konkretnych grupach kreuja profil zgodny z hipotezami, nie wszystkie spodziewane rozbieżności okazują się być statystycznie istotne. Warto jednak podkreślić, iż w grupie PDD niewielka liczba osób wymusza znaczny minimalny efekt różnicy,

który mógłby być istotny. Natomiast właśnie w tej grupie zaobserwowano największe spowolnienie – około 2 ms wolniejsze reakcje w porównaniu z GP.

Rysunek 5

Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 2 - czas reakcji z wyborem

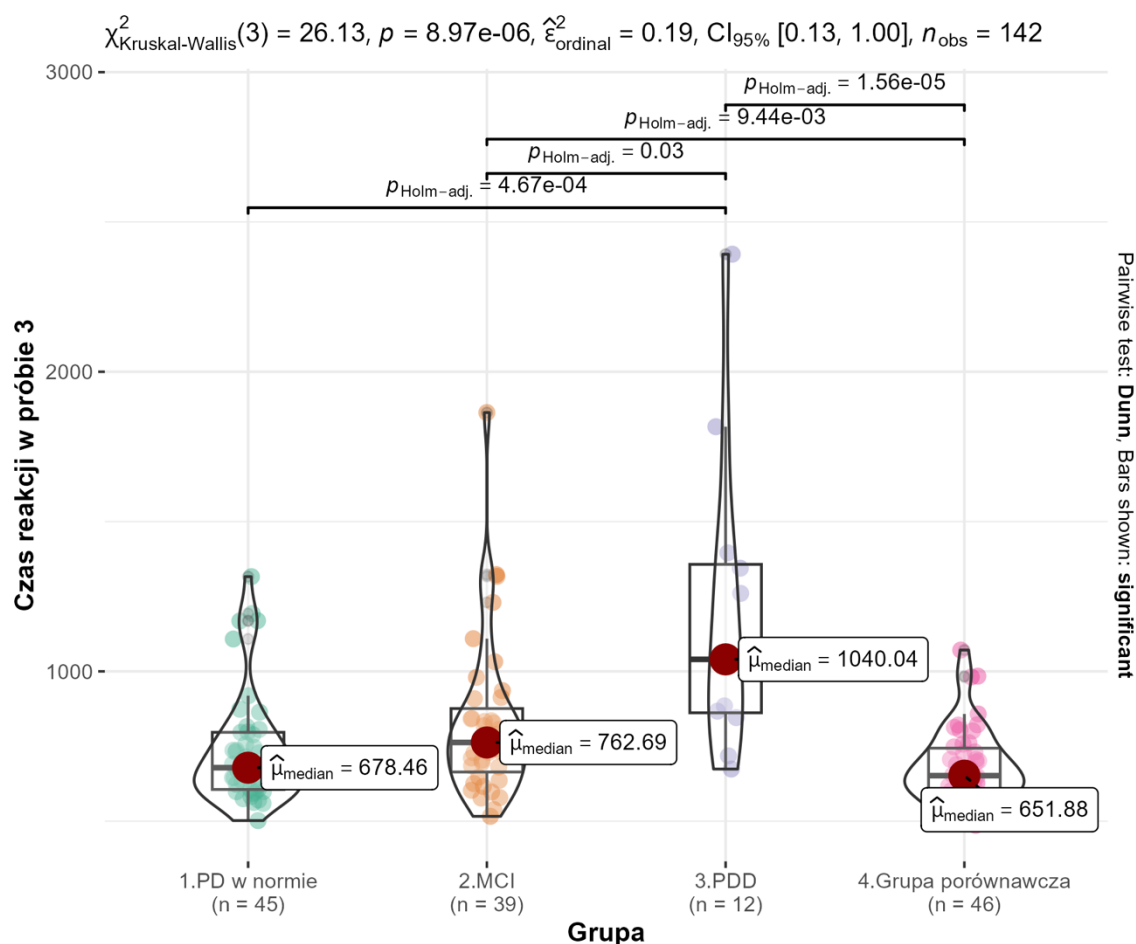


Adnotacja: PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

W przypadku próby 2 analogicznie do próby 1, każda z grup klinicznych reagowała istotnie wolniej w zestawieniu z GP. Naturalnym jest, że w każdej z grup czas reakcji uległ wydłużeniu w porównaniu z próbą 1. W tym zadaniu oprócz samego tempa reagowania istotne było podejmowanie decyzji w zależności od pojawiającego się na ekranie bodźca. Wyniki PD w normie nie różnią się od wyników osób PD-MCI. PDD wypadają istotnie gorzej od wszystkich pozostałych grup.

Rysunek 6

Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 3 - czas reakcji z wyborem i wskazówką pojawiającą się 1 s przed bodźcem kardynalnym

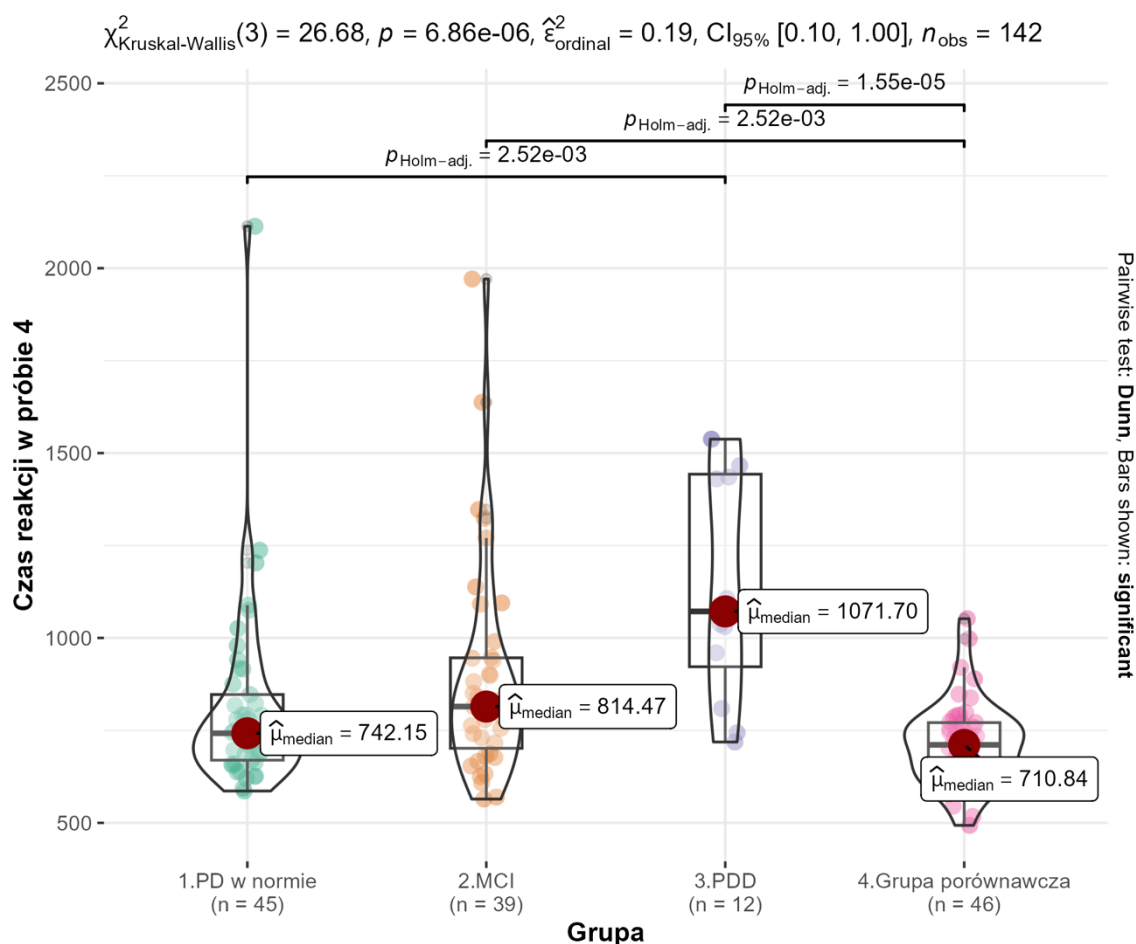


Adnotacja: PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

W próbie 3 ponownie najszybciej reagującą grupą była GP. W przypadku zadania ze wskazówką zmienia się jednak ogólny profil różnic. W przeciwieństwie do dwóch poprzednich prób, grupa PD w normie poznawczej nie reaguje istotnie wolniej od GP. Uzyskane przez obydwie grupy wyniki są do siebie zbliżone. Analogicznie do wcześniej opisanych prób, PD-MCI nie różni się od PD w normie – choć w tym przypadku różnica wyników jest już dość znaczna i grupa PD-MCI różni się od GP. PDD są ponownie najwolniej reagującą grupą.

Rysunek 7

Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 4 - czas reakcji z wyborem i wskazówką pojawiającą się 3s przed bodźcem kardynalnym



Adnotacja: PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

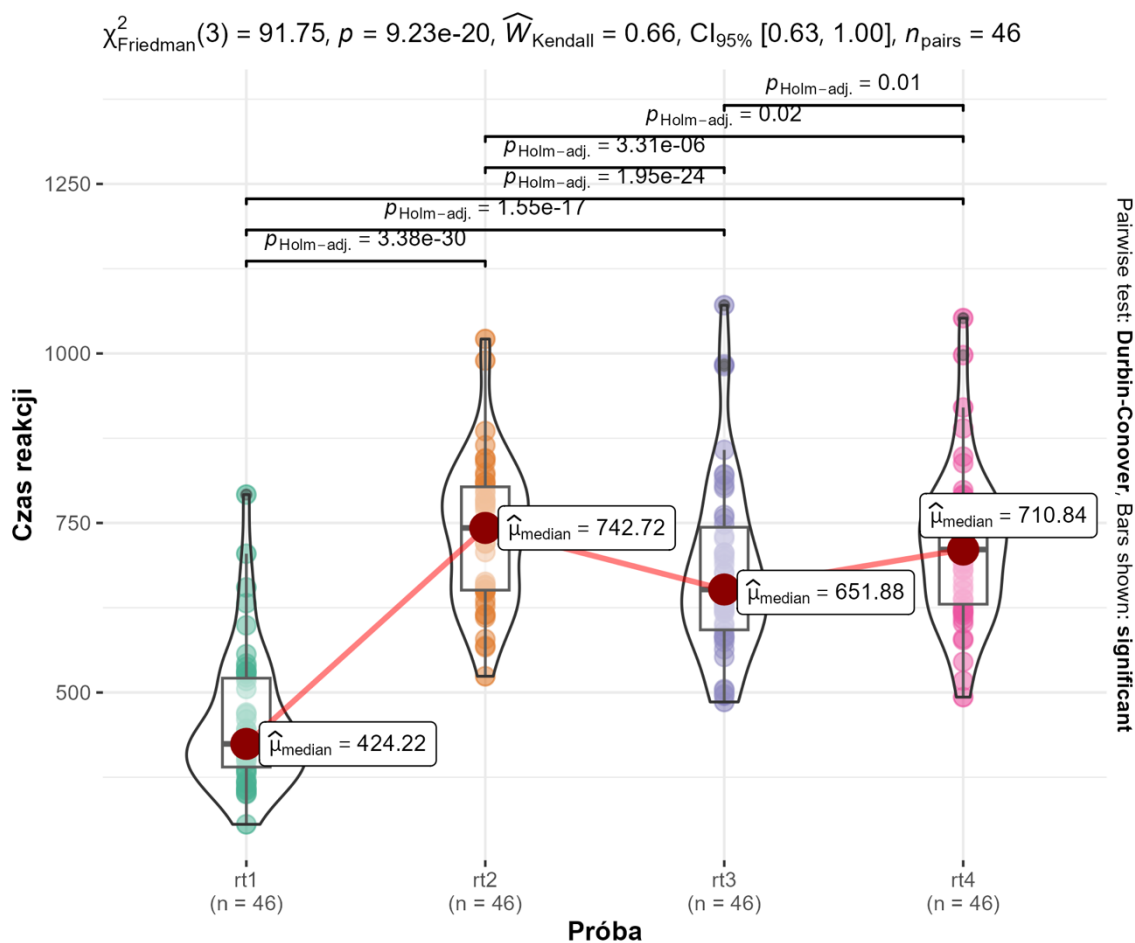
W próbie 4 grupa PD w normie poznawczej analogicznie do próby 3 nie reaguje istotnie wolniej od GP. Najwolniejsza grupa PDD różni się istotnie od GP i PD w normie. Osoby PD-MCI nie reagują wolniej od PD w normie, ale różnią się od GP. Tym razem chorzy z PDD nie reagują wolniej od osób z PD-MCI, ale różnicę pomiędzy tymi wynikami można uznać za wciąż klinicznie istotną.

5.2.2. Różnice w czasach reakcji pomiędzy próbami w obrębie poszczególnych grup

W przypadku pomiarów zależnych wykorzystano analizę wariancji Friedmana. Na rysunkach od 8 do 12 przedstawiono mediany czasów reakcji dla wszystkich prób w poszczególnych grupach osób badanych.

Rysunek 8

Mediany czasów reakcji w grupie porównawczej (GP) we wszystkich 4 próbach



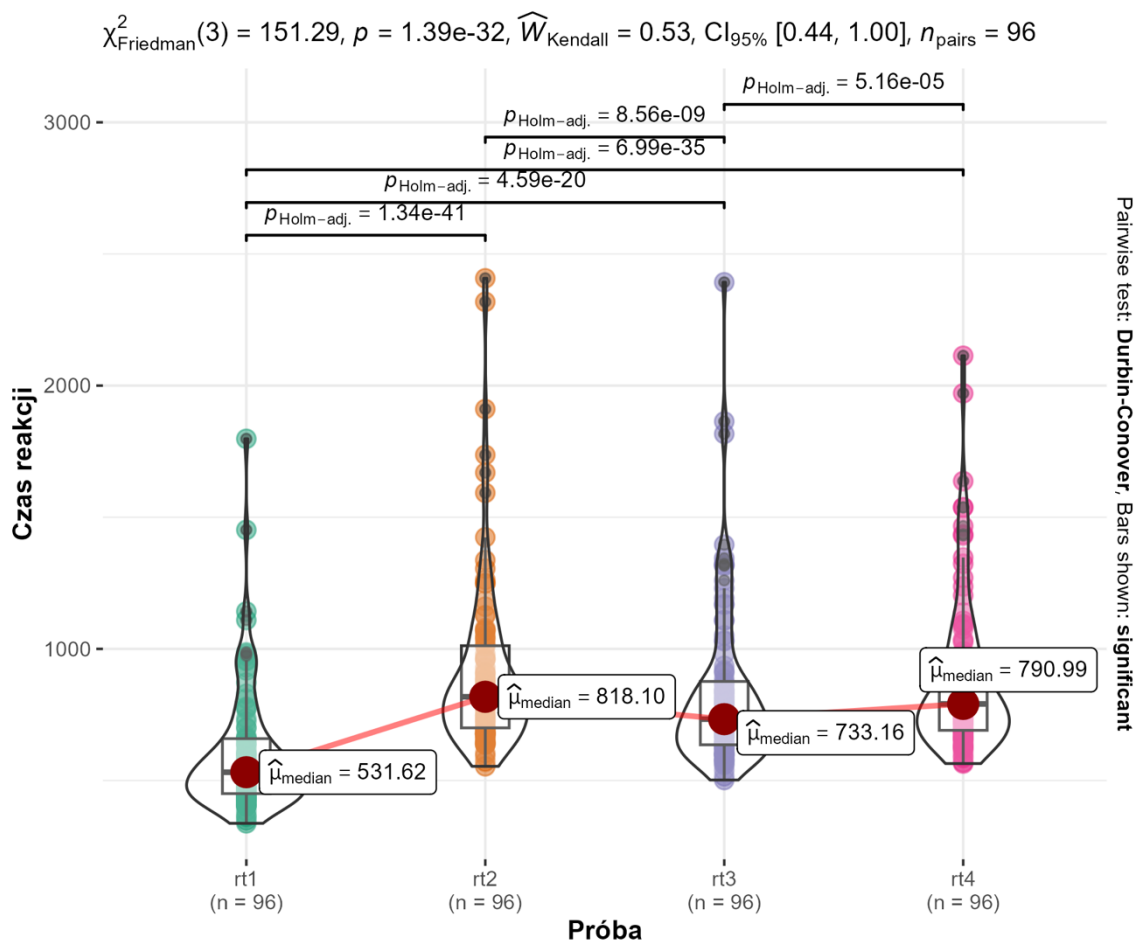
Adnotacja: rt1 – mediana czasów reakcji w próbie 1, rt2 – mediana czasów reakcji w próbie 2, rt3 – mediana czasów reakcji w próbie 3, rt4 – mediana czasów reakcji w próbie 4

W GP odnotowano profil wyników spójny z rezultatami grupy kontrolnej uzyskanymi w oryginalnym eksperymencie Stussa (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Najwolniej wykonywaną próbą była próba 2, natomiast najprostszym zadaniem był pomiar prostego czasu reakcji (próba 1). GP skutecznie korzystała ze wskazówki w próbie 3 i 4, przy czym zadanie 3

okazało się być łatwiejsze. Warto podkreślić, że w próbie 2 reagowano istotnie wolniej w porównaniu do próby 4.

Rysunek 9

Mediany czasów reakcji wszystkich osób badanych z chorobą Parkinsona

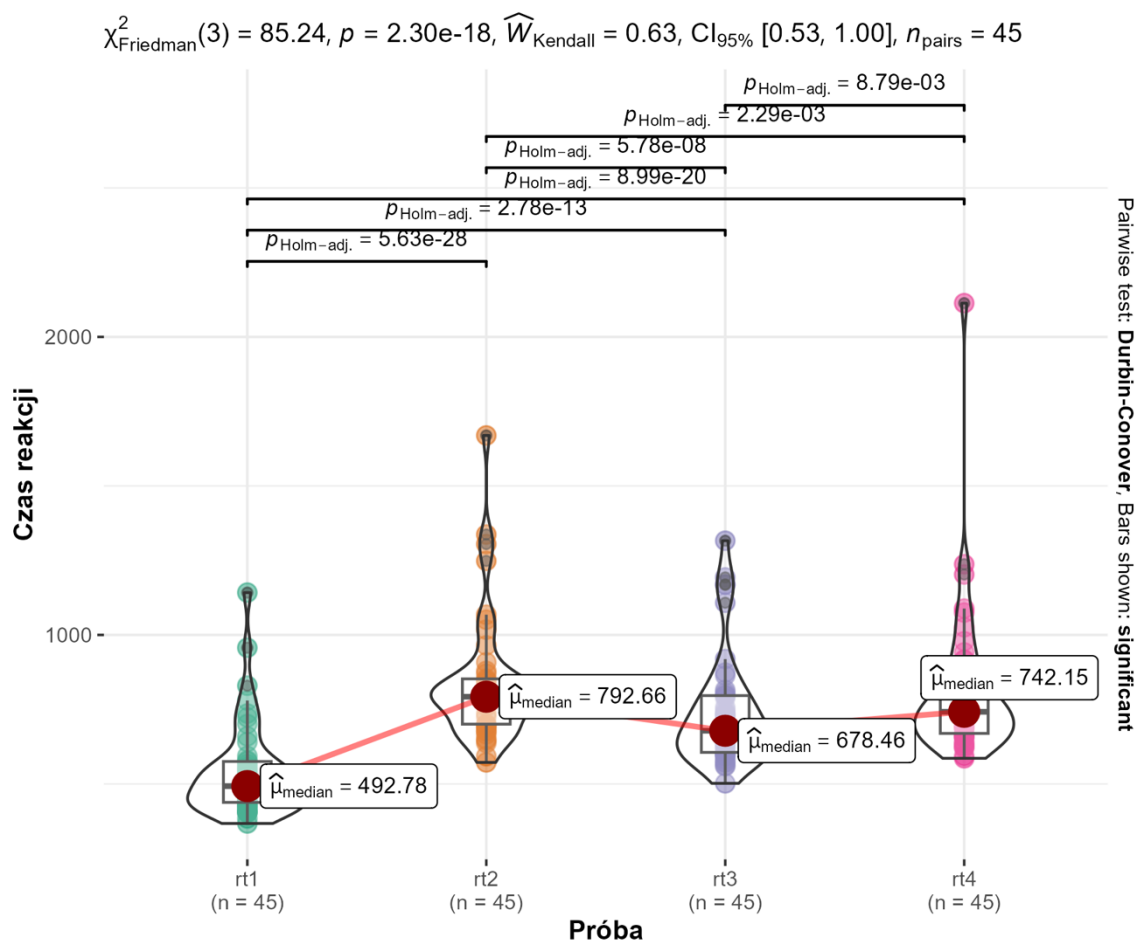


Adnotacja: rt1 – mediana czasów reakcji w próbie 1, rt2 – mediana czasów reakcji w próbie 2, rt3 – mediana czasów reakcji w próbie 3, rt4 – mediana czasów reakcji w próbie 4

W grupie klinicznej (zbiorczo) również najwolniej wykonywaną próbą była próba 2, natomiast najprostszym zadaniem był pomiar prostego czasu reakcji (próba 1). Chorzy skutecznie skorzystali ze wskazówki w próbie 3, ale inaczej niż w przypadku grupy porównawczej, tempo wykonania próby 4 nie było istotnie wolniejsze w stosunku do próby 2.

Rysunek 10

Mediany czasów reakcji w grupie osób chorych bez zaburzeń poznawczych (PD w normie) w 4 próbach

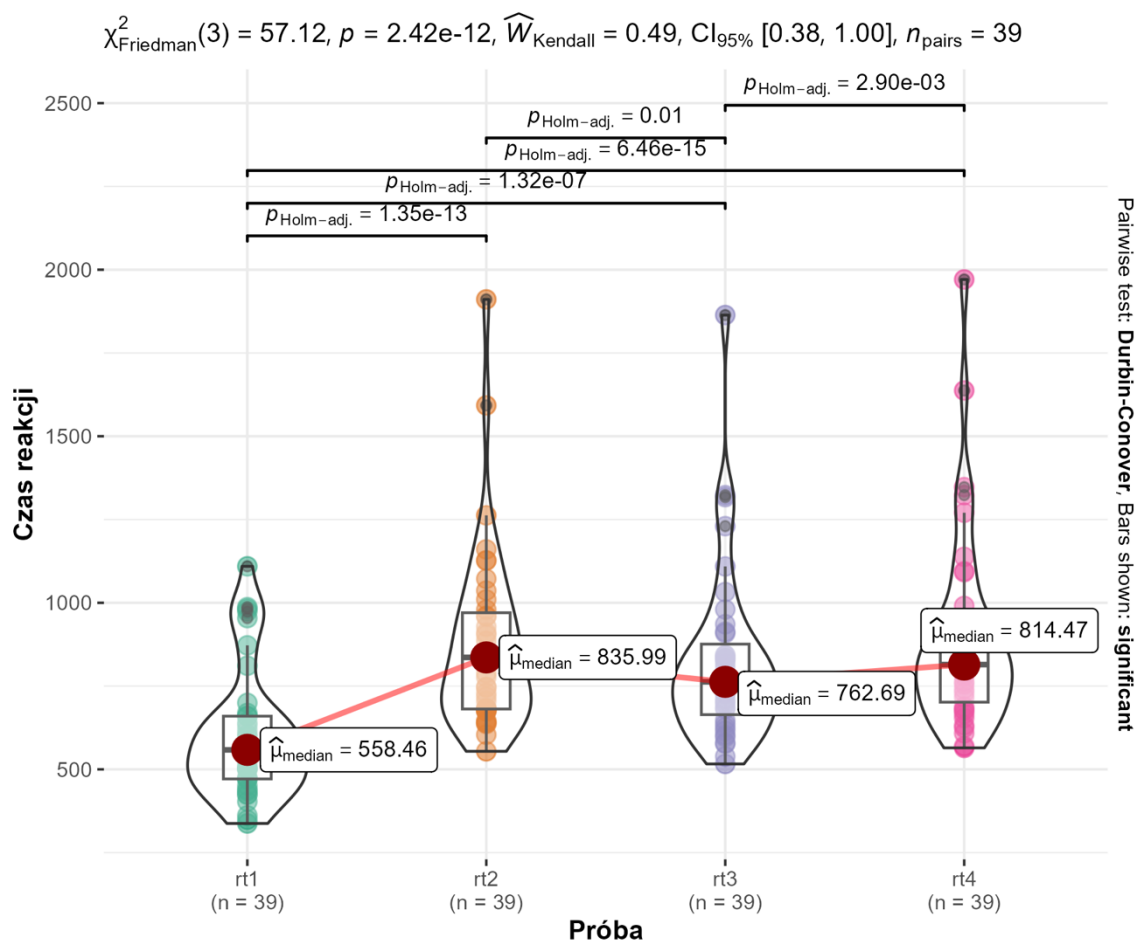


Adnotacja: rt1 – mediana czasów reakcji w próbie 1, rt2 – mediana czasów reakcji w próbie 2, rt3 – mediana czasów reakcji w próbie 3, rt4 – mediana czasów reakcji w próbie 4

Te same analizy przeprowadzono dla poszczególnych grup klinicznych. Wśród PD W normie uzyskano profil wyników analogiczny do GP, tj. skuteczne korzystanie ze wskazówki w przypadku próby 3 oraz istotnie wolniejszy czas reakcji w próbie 2 w zestawieniu z próbą 4.

Rysunek 11

Mediany czasów reakcji w grupie osób chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (PD-MCI) w 4 próbach

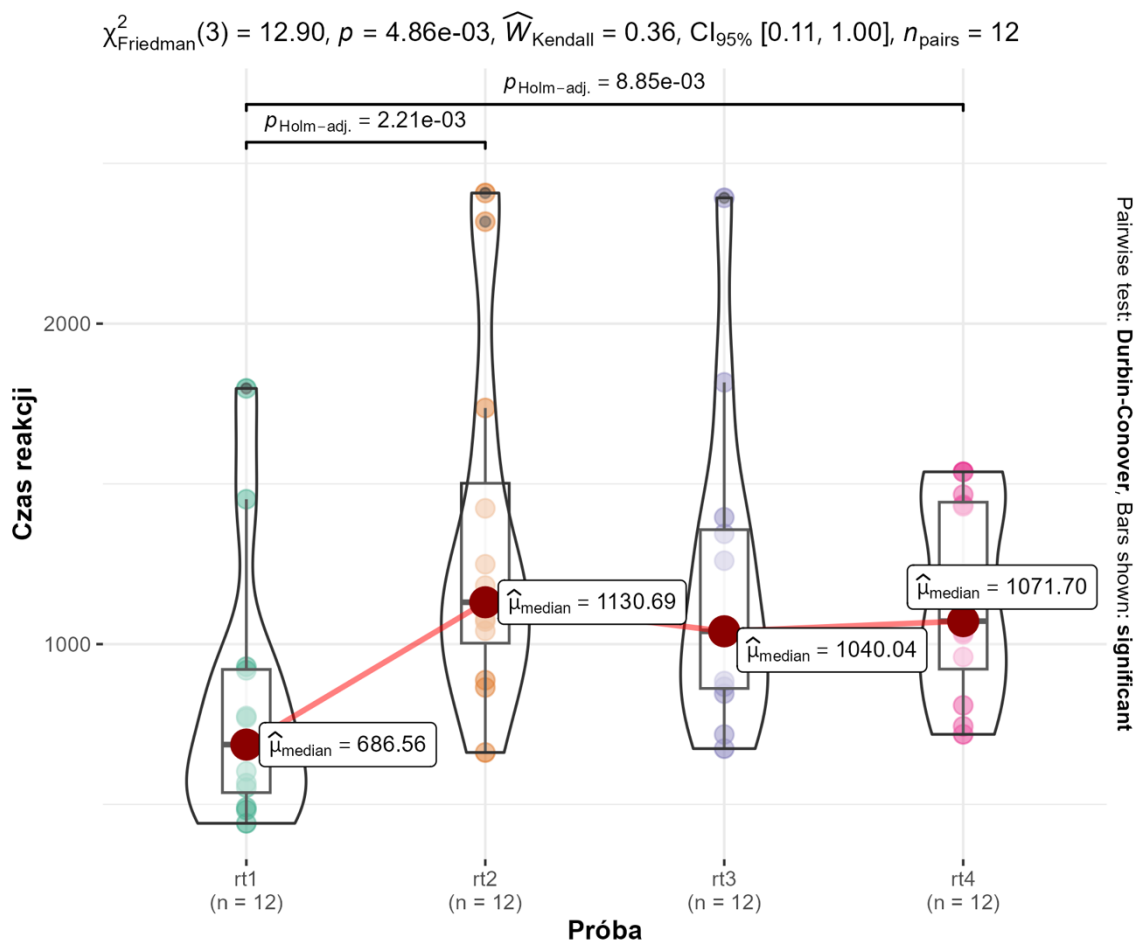


Adnotacja: rt1 – mediana czasów reakcji w próbie 1, rt2 – mediana czasów reakcji w próbie 2, rt3 – mediana czasów reakcji w próbie 3, rt4 – mediana czasów reakcji w próbie 4

W PD-MCI odnotowano skuteczne korzystanie ze wskazówki w próbie 3, jednak próba 4 nie różni się istotnie od próby 2, która stanowi najwolniej wykonywane zadanie.

Rysunek 12

Mediany czasów reakcji w grupie osób chorych z demencją (PDD) w 4 próbach



Adnotacja: rt1 – mediana czasów reakcji w próbie 1, rt2 – mediana czasów reakcji w próbie 2, rt3 – mediana czasów reakcji w próbie 3, rt4 – mediana czasów reakcji w próbie 4

Ze względu na niewielką liczebność grupy PDD, interpretacja wyników wyłącznie w kontekście ich istotności powinna być ograniczona. Jest to najwolniej reagująca grupa. Mediany czasów reakcji w próbie 2 sugerują, że chorym udało się skorzystać ze wskazówki w próbie 3 i 4. Najszybciej wykonanym zadaniem była próba 1.

5.2.3. Analiza eksploracyjna zaburzeń energetyzacji wśród chorych

Przeprowadzono analizę eksploracyjną w celu określenia, czy wśród osób badanych byli chorzy spełniający założenie Stussa o specyficznym wzorcu identyfikującym zaburzenia

energetyzacji. Wspomniany profil obejmuje utratę zdolności korzystania ze wskazówki w próbie 4, w której interwał pomiędzy wskazówką a bodźcem wymagającym reakcji wynosi 3 s (zakłada niezdolność podtrzymania zamiaru reakcji w okresie 3 s). Próba 4 zatem we wskazanym wzorcu charakteryzuje się najwolniejszym wykonaniem spośród wszystkich czterech prób, w tym wolniejszym niż próba 2 z wyborem bez wskazówki. Analiza oparta na różnicach wyników czasów reakcji próby 4 i 2 ujawniła, że 40 osób spośród 96 badanych osób z grupy klinicznej prezentuje powyższy profil sugerujący, zgodnie z założeniami Stussa, zaburzenia energetyzacji.

Tabela 8

Liczba i procent osób reprezentujących typowy wzorzec zaburzeń energetyzacji we wszystkich badanych grupach klinicznych

	Brak typowego wzorca zaburzeń energetyzacji	Typowy wzorzec zaburzeń energetyzacji	% osób z danej grupy z zaburzeniami energetyzacji
PD w normie	32	13	29%
PD-MCI	17	22	56%
<i>MCI-wykonawcze</i>	9	12	-
<i>MCI-niewykonawcze</i>	8	10	-
PDD	7	5	41%

Podsumowując, chorzy w normie poznawczej zdają się mieć bardziej nasilone trudności z energetyzacją w porównaniu do osób zdrowych (potwierdzenie hipotezy H1a), jednak najbardziej rozpowszechnione problemy odnotowano w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (potwierdzenie hipotezy H1b), a nie wśród osób z demencją (nieprzyjęcie hipotezy H1c).

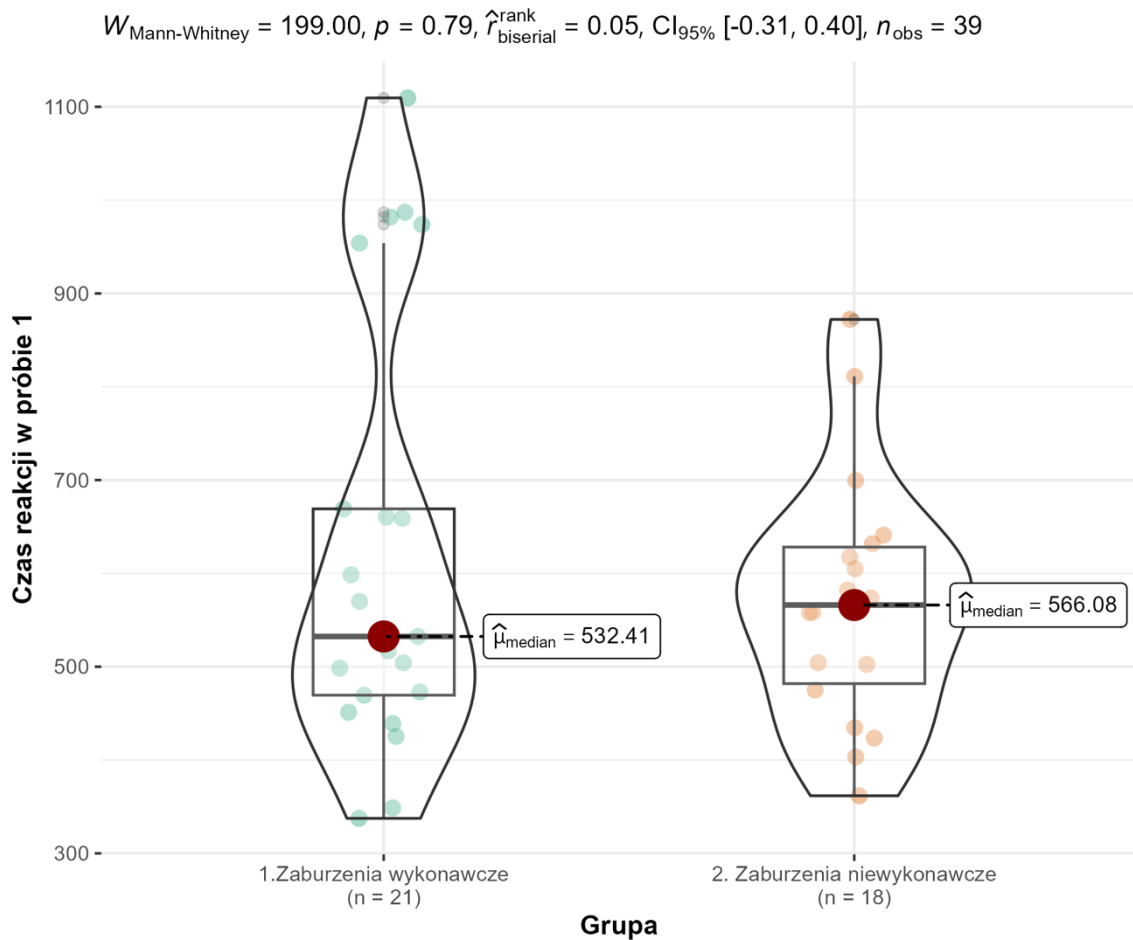
5.2.4. Łagodne zaburzenia poznawcze (PD-MCI) o profilu zaburzeń wykonawczych i innym niż wykonawczy a zaburzenia energetyzacji

Poniżej przedstawiono weryfikację hipotezy H1d dotyczącej możliwej różnicy w zakresie procesu energetyzacji w przypadku z osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o typie wykonawczym i nie wykonawczym.

Na rysunkach od 13 do 16 zestawiono różnice w tempie reakcji w kolejnych próbach pomiędzy grupą z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o profilu zaburzeń wykonawczych i grupą osób z MCI nie wykonawczym.

Rysunek 13

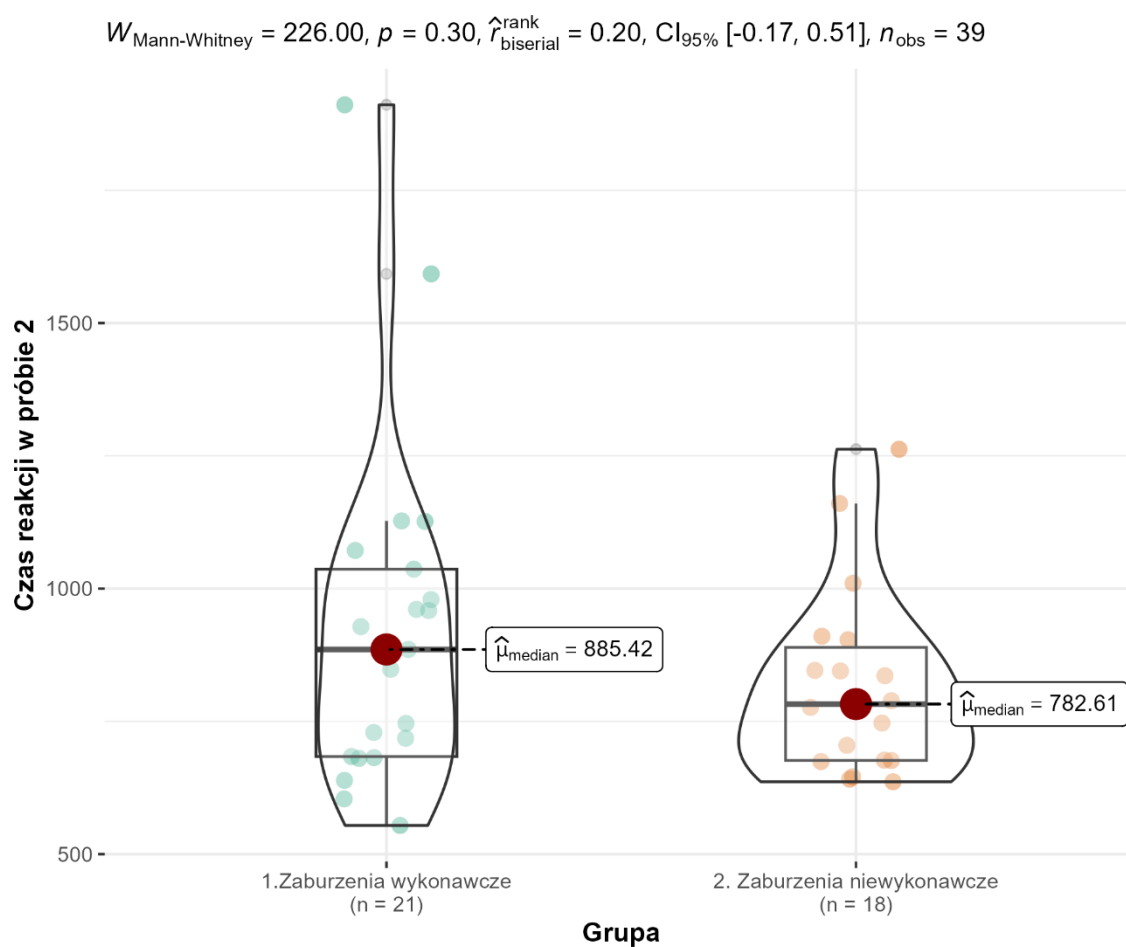
Czasy reakcji w próbie 1 w grupie MCI - podtyp zaburzenia wykonawcze i MCI nie wykonawcze



Czasy reakcji w obu grupach nie różnią się istotnie. Warto jednak zauważyć, że wyniki grupy z zaburzenia wykonawczymi są mniej spójne – odnotowuje się wiele obserwacji odstających ze znacznym spowolnieniem psychoruchowym.

Rysunek 14

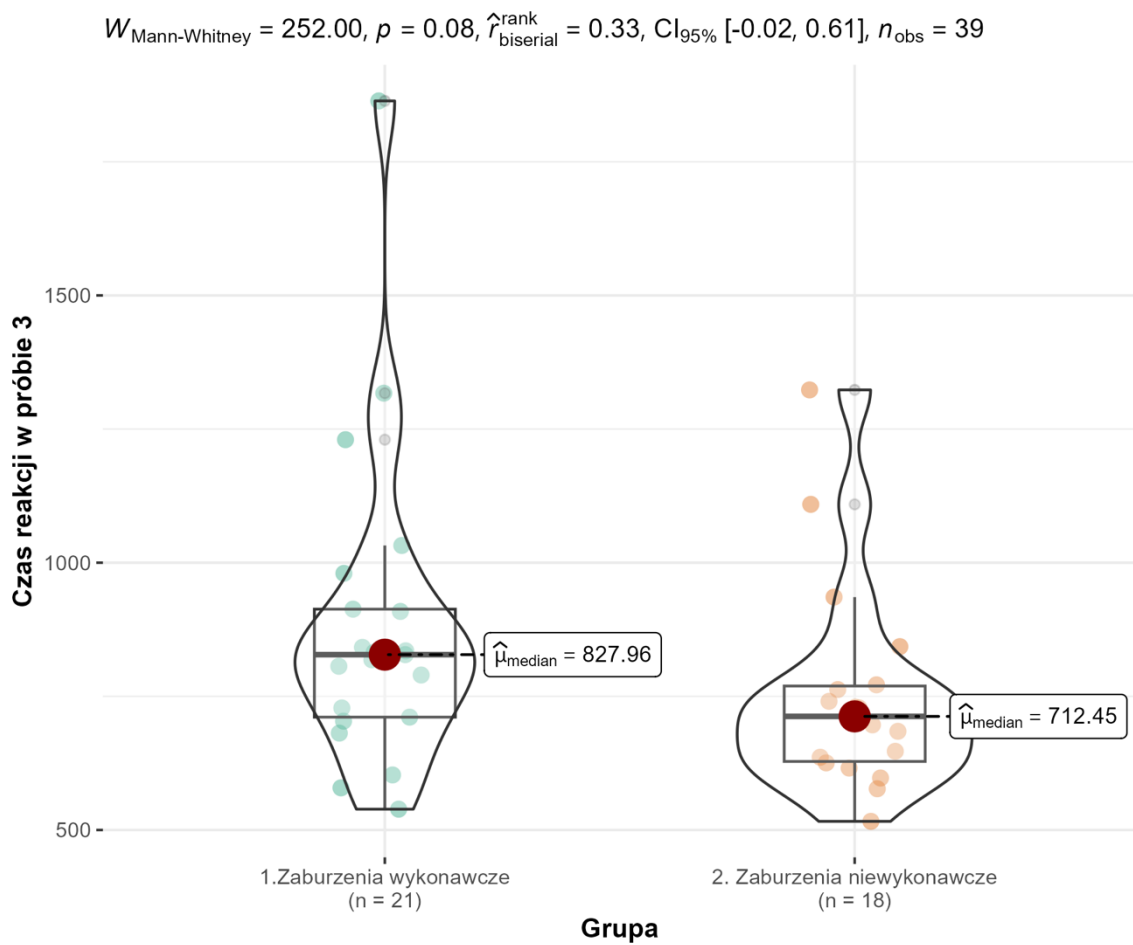
Czasy reakcji w próbie 2 w grupie MCI - podtyp wykonawczy i MCI nie wykonawcze



Podobnie jak w próbie 1, uzyskane wyniki nie różnią się istotnie pomiędzy dwoma grupami. Warto jednak zauważyć, że grupa z zaburzeniami wykonawczymi wykazywała tendencję do wolniejszego reagowania. Podobnie jak poprzednio, wyniki w tej grupie są dużo bardziej różnorodne w porównaniu do osób z MCI nie wykonawczym.

Rysunek 15

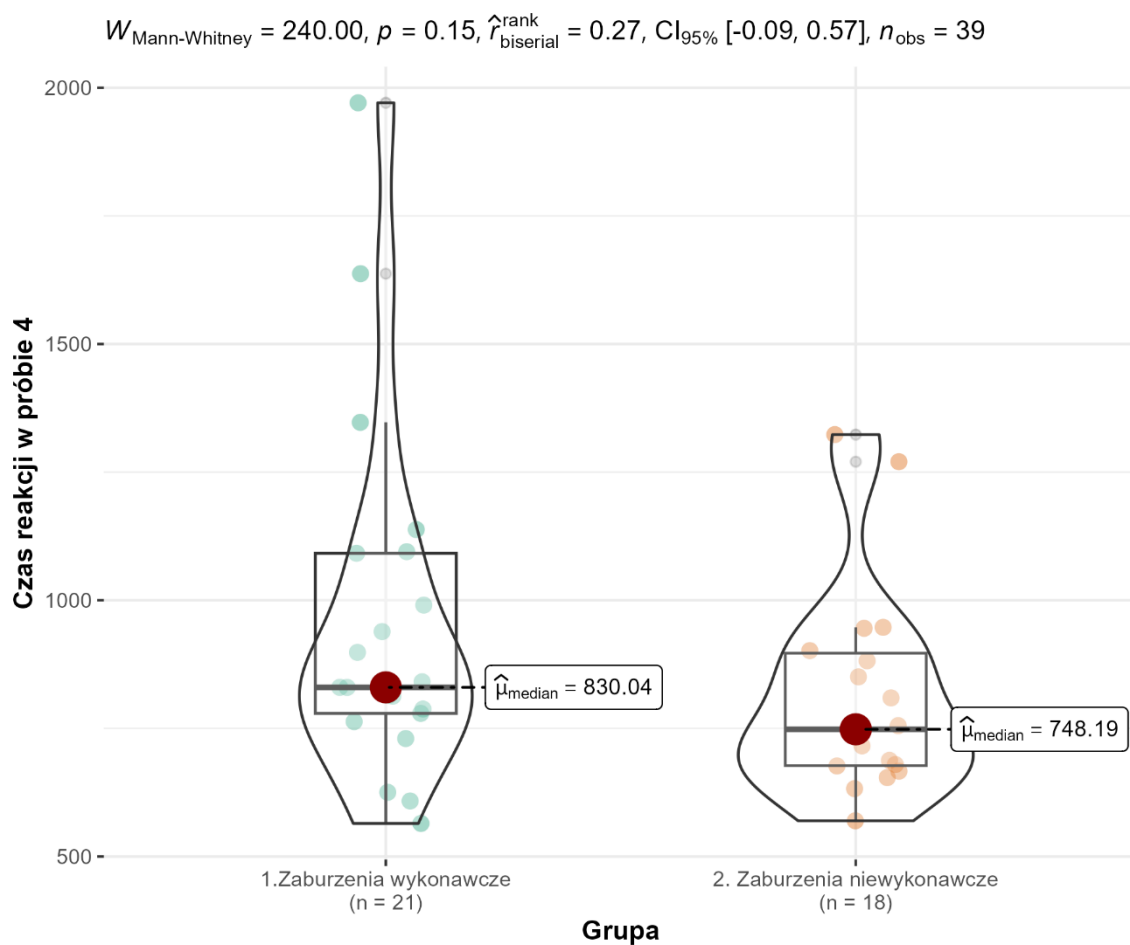
Czasy reakcji w próbie 3 w grupie MCI - podtyp zaburzenia wykonawcze i MCI nie wykonawcze



W przypadku próby 3 uzyskano statystyczną tendencję ($p = 0,08$) do wolniejszego reagowania osób z zaburzeniami wykonawczymi.

Rysunek 16

Czasy reakcji w próbie 4 w grupie MCI - podtyp zaburzenia wykonawcze (1) i MCI nie wykonawcze (2)

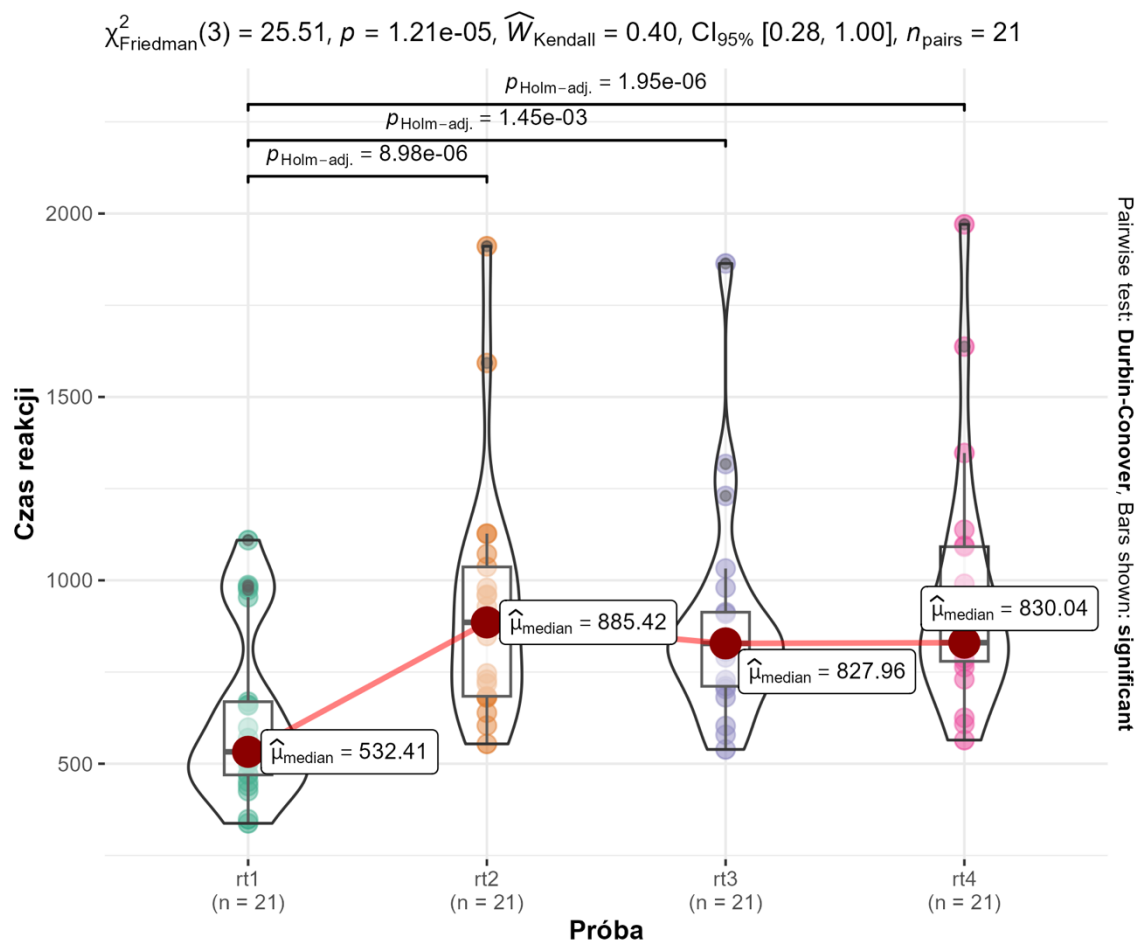


Czasy reakcji w obu grupach nie różnią się istotnie. Nadal jednak osoby z zaburzeniami wykonawczymi mają tendencję (w tym przypadku jednak nieistotną klinicznie) by reagować wolniej.

Na rysunku 17 przedstawiono profil wyników wszystkich prób uzyskany przez osoby z MCI o typie wykonawczym.

Rysunek 17

Mediany czasów reakcji w grupie osób z MCI o podtypie wykonawczym



Adnotacja: rt1 – mediana czasów reakcji w próbie 1, rt2 – mediana czasów reakcji w próbie 2, rt3 – mediana czasów reakcji w próbie 3, rt4 – mediana czasów reakcji w próbie 4

Najszybciej wykonywanym zadaniem jest próba 1, natomiast najwolniej próba 2. Zaskakujące jest zrównanie tempa reagowania w przypadku próby 3 i 4 (ze wskazówkami). W standardowym profilu osoby badane są w stanie korzystać ze wskazówki 1 sekundowej bardziej wydajnie.

Typ łagodnych zaburzeń poznawczych wydaje się mieć istotne znaczenie w kontekście nasilenia zaburzeń energetyzacji. Można z pewną ostrożnością przyjąć hipotezę H1d, zakładającą, że osoby z MCI wykonawczym są bardziej narażone na zaburzenia energetyzacji.

5.3. Monitoring

Weryfikacja hipotez H1e – H1g zakładających stopniowe pogarszanie się systemu monitoringu wraz z progresem zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona wymagała dokonania porównań międzygrupowych w zakresie liczby popełnionych błędów w próbach 2, 3 oraz 4, a także porównań czasów reakcji w zależności od długości trwania interwału między bodźcami w próbach 1 i 2. Wyniki statystyk pozwalających zweryfikować powyższe hipotezy przedstawiono w podrozdziałach 5.3.1 – 5.3.2.

5.3.1. Błędy w próbach

Pierwszym wskaźnikiem monitoringu jest suma błędów popełnionych w próbach 2, 3 oraz 4. Analiza testem H Kruskala-Wallisa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy ilością popełnianych błędów przez grupy kliniczne i grupę porównawczą w próbie 2; $\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(3) = 4,56; p = 0,21$. Jednak w przypadku próby 3 uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami; $\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(3) = 22,79; p < 0,01$. Osoby z demencją popełniły istotnie więcej błędów ($M = 3$) w zestawieniu z grupą porównawczą oraz osobami chorymi w normie poznawczej. Natomiast osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi myliły się częściej niż PD w normie ($Me = 1$). W przypadku grupy porównawczej i PD w normie mediana błędów wyniosła 0. Podobnie w próbie 4 grupa osób z demencją popełniła istotnie więcej błędów od grupy porównawczej ($Me = 0$) oraz chorych w normie poznawczej ($Me = 0$); $\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(3) = 13,31; p < 0,05$. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy pozostałymi grupami.

5.3.2. Krótkie vs długie ISI

W tabelach 9 i 10 przedstawiono dane opisowe tempa reakcji w zależności od ISI, a więc interwału czasowego po którym pojawiał się bodziec wymagający reakcji (wyłącznie w próbach 1 i 2, czyli bez wskazówek). Krótkie ISI obejmowało 3 oraz 4 s, natomiast długie ISI 6, 7 s.

Tabela 9

Czasy reakcji zestawione w zależności od czasu trwania interwałów pomiędzy bodźcami (krótkie vs długie ISI) w badanych grupach w próbie 1

Kr/dł ISI	PD w normie		PD-MCI		PDD		Grupa porównawcza	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
dłisipr1	533,38	194,37	559,97	182,88	811,69	483,72	444,27	100,30
krisipr1	561,20	140,86	610,04	205,91	791,85	303,00	473,97	106,22

Adnotacja: *M* = średnia, *SD* = odchylenie standardowe, krisipr1- krótkie ISI w próbie 1, dlišipr1- długie ISI w próbie, PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją

Tabela 10

Czasy reakcji zestawione w zależności od czasu trwania interwałów pomiędzy bodźcami (krótkie vs długie ISI) w badanych grupach w próbie 2

Kr/dł ISI	PD w normie		PD-MCI		PDD		Grupa porównawcza	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
dlišipr2	838,39	234,19	874,33	280,71	1243,15	449,93	733,11	114,16
krisipr2	844,90	204,27	883,93	278,67	1380,86	676,71	736,24	113,53

Adnotacja: *M* = średnia, *SD* = odchylenie standardowe, krisipr2- krótkie ISI w próbie 2, dlišipr2- długie ISI w próbie 2, PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją

Jedyną grupą, u której zaobserwowano dłuższe czasy reakcji w długim ISI w porównaniu do krótkiego były osoby z PDD (wyłącznie w grupie 1). W tabelach 11 i 12 przedstawiono regresje logistyczne, mające na celu ukazać ewentualne efekty interakcji.

Tabela 11

Regresja logistyczna - krótkie vs długie ISI w próbie 1

	Współczynnik standaryzowany	<i>p</i>
PD w normie	1,10	0,003**
MCI	1,49	<0,001***
PDD	2,88	<0,001***
kr_dlkrisipr1	0,57	0,116
PD-w normie:kr_dlkrisipr1	0,07	0,896
MCI:kr_dlkrisipr1	0,03	0,959
PDD:kr_dlkrisipr1	-0,16	0,844

Adnotacja: krisipr1- krótkie ISI w próbie 1, dłisipr1- długie ISI w próbie 1;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 12

Regresja logistyczna - krótkie vs długie ISI w próbie 2

	Współczynnik standaryzowany	<i>p</i>
PD w normie	0,78	0,031*
MCI	1,01	0,010**
PDD	3,25	<0,001***
kr_dlkrisipr2	-0,01	0,974
PD-w normie:kr_dlkrisipr2	0,22	0,664
MCI:kr_dlkrisipr2	0,11	0,843
PDD:kr_dlkrisipr2	0,13	0,876

Adnotacja: krisipr2- krótkie ISI w próbie 2, dłisipr2- długie ISI w próbie 2;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Nie obserwuje się istotnie statycznych różnic pomiędzy czasami reakcji w zakresie krótkiego (3, 4 s) ISI oraz długiego (6, 7 s) ISI zarówno w 1 oraz 2 próbie. Nie odnotowano efektu interakcji. Jedyne istotne różnice dotyczą ogólnych różnic międzygrupowych w zakresie tempa reagowania.

Potwierdzono hipotezę H1g, zakładającą, że osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję mają mniej sprawny uwagowy system monitoringu w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze. Nie potwierdzono jednak założenia o stopniowo

narastających zaburzeniach monitoringu u osób z chorobą Parkinsona w normie poznawczej (hipoteza H1e) oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (hipoteza H1f).

5.4. Nastawienie na zadanie

Weryfikacja hipotez H1h – H1j zakładających stopniowe pogarszanie się nastawienia na zadanie wraz z progresem zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona wymagała dokonania porównań w zakresie typu popełnionych błędów w próbach 2, 3 oraz 4. Dane opisowe dotyczące częstości popełniania błędów pozytywnych i negatywnych przedstawiono kolejno w tabeli 13 (dla próby 2), w tabeli 14 (dla próby 3) oraz w tabeli 15 (dla próby 4).

Tabela 13

Średnia ilość popełnianych błędów negatywnych i pozytywnych w próbie 2 w podziale na badane grupy

	PD w normie		PD-MCI		PDD		GP	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Rt2błneg	0,80	2,18	0,79	1,15	2,00	2,76	0,52	1,05
Rt2błpoz	0,71	2,02	0,41	0,94	4,75	9,65	0,39	0,77

Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe, rt2błneg – błędy negatywne w próbie 2, rt2błpoz – błędy pozytywne w próbie 2, PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

Tabela 14

Średnia ilość popełnianych błędów negatywnych i pozytywnych w próbie 3 w podziale na badane grupy

	PD w normie		PD-MCI		PDD		GP	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Rt3błneg	0,29	0,55	1,08	2,51	2,58	2,61	0,35	0,92
Rt3błpoz	0,22	0,52	0,95	2,60	4,83	9,05	0,22	0,47

Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe, rt3błneg – błędy negatywne w próbie 3, rt3błpoz – błędy pozytywne w próbie 3, PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

Tabela 15

Średnia ilość popełnianych błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 4 w podziale na badane grupy

	PD w normie		PD-MCI		PDD		GP	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Rt3błneg	0,40	0,84	1,08	2,49	3,08	4,36	0,65	0,95
Rt3błpoz	0,24	0,57	0,79	2,44	6,08	10,0	0,22	0,59

Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe, rt4błneg – błędy negatywne w próbie 4, rt4błpoz – błędy pozytywne w próbie 4, PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, GP – grupa porównawcza

Jedynie w grupie PDD odnotowano profile świadczące o tendencji do popełniania większej ilości błędów pozytywnych w stosunku do negatywnych.

W celu zweryfikowania ewentualnych różnic międzygrupowych w zakresie częstości popełniania błędów o charakterze pozytywnym przeprowadzono regresje logistyczne.

Tabela 16

Regresja logistyczna - liczba błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 2

	Współczynnik standaryzowany	<i>p</i>
PD w normie	0,15	0,730
MCI	0,47	0,286
PDD	1,01	0,041*
Task2błpoz	-0,27	0,540
PD w normie: task2błpoz	0,16	0,795
MCI: task2błpoz	-0,57	0,383
PDD: task2błpoz	-0,48	0,625

Adnotacja: task2błpoz – liczba błędów pozytywnych w próbie 2; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 17*Regresja logistyczna - liczba błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 3*

	Współczynnik standaryzowany	<i>p</i>
PD w normie	0,32	0,535
MCI	1,34	0,007**
PDD	3,16	<0,001***
Task3błpoz	0,03	0,950
PD w normie: task3błpoz	-0,41	0,584
MCI: task3błpoz	-0,33	0,635
PDD: task3błpoz	-0,77	0,408

*Adnotacja: task3błpoz – liczba błędów pozytywnych w próbie 3; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$* **Tabela 18***Regresja logistyczna - liczba błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 4*

	Współczynnik standaryzowany	<i>p</i>
PD w normie	-0,76	0,086
MCI	0,25	0,546
PDD	1,10	0,102
Task4błpoz	-1,38	0,005**
PD w normie: task4błpoz	0,96	0,183
MCI: task4błpoz	0,85	0,202
PDD: task4błpoz	2,06	0,035*

*Adnotacja: task4błpoz – liczba błędów pozytywnych w próbie 4; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$*

Efekt interakcji ujawniono w próbie 4. Wystąpił ogólny efekt zmiennej typu błędów. Grupa PDD różniła się istotnie w porównaniu do GP bardziej w zakresie błędów pozytywnych niż negatywnych.

Podsumowanie

Nie potwierdzono hipotez w ramach, których spodziewano się trudności z nastawieniem na zadanie również u chorych w normie poznawczej (H1h) i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (H1i). Potwierdziła się natomiast hipoteza H1j, zakładająca obecność zaburzeń nastawienia na zadanie wśród osób z demencją.

5.5. Apatia

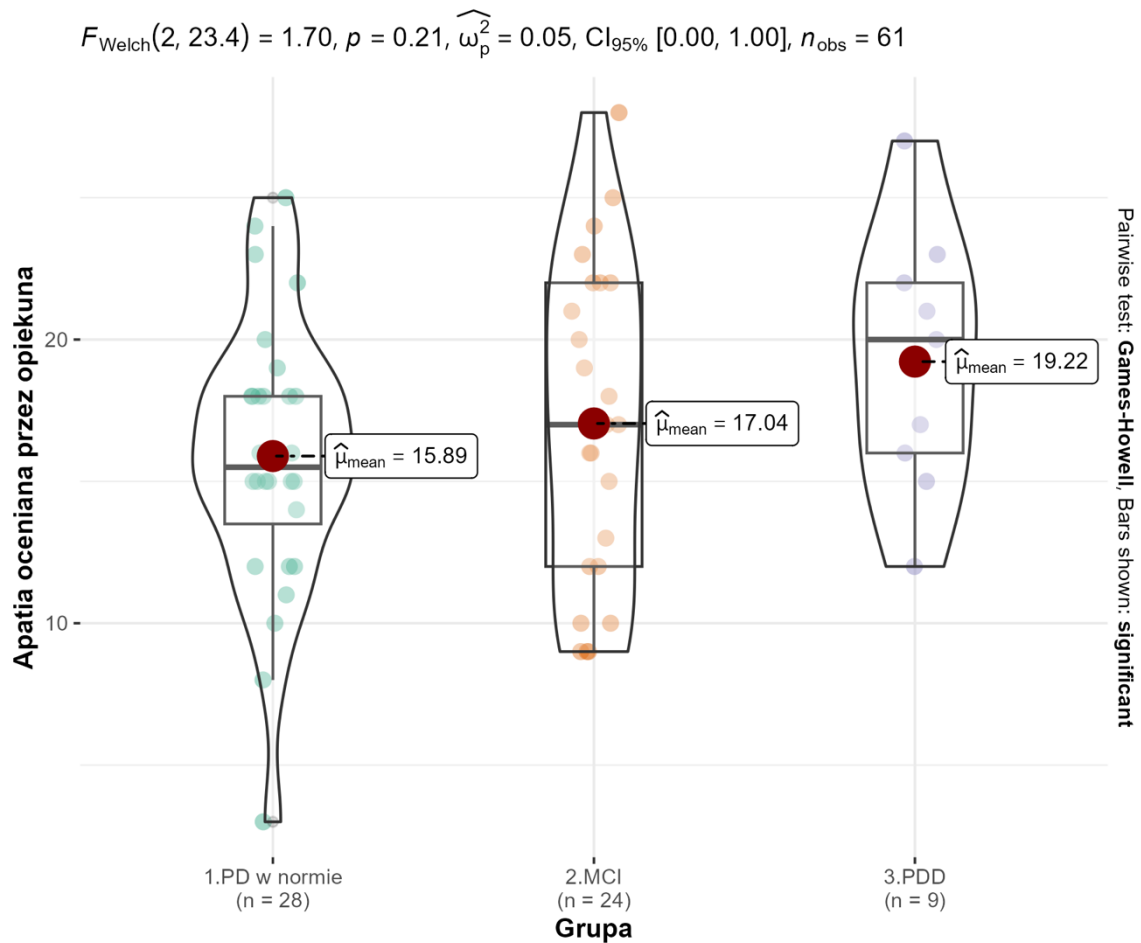
5.5.1. Nasilenie objawów apatii w zależności od zaburzeń poznawczych

Wyniki statystyk pozwalające zweryfikować hipotezy H2a-H2c zakładające nasilenie się objawów apatii wraz z progresem zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona przedstawiono poniżej.

Apatię mierzono zgodnie z metodologią *peer rating*: samoocenę osób chorych w zakresie apatii zestawiono z oceną dokonywaną w analogiczny sposób przez opiekunów tych osób. Im wyższy wynik surowy tym wyższe nasilenie objawów apatii. Test t Studenta ujawnił brak istotnych różnic w zakresie samooceny i oceny opiekuna; $t = 0,04$, $df = 59$, $p = 0,9661$. Wyniki uzyskane metodą samooceny przez chorego oraz ocenę opiekuna przedstawiono na poniższych wykresie 18 i 19. Różnice pomiędzy wynikami prezentuje wykres 20.

Rysunek 18

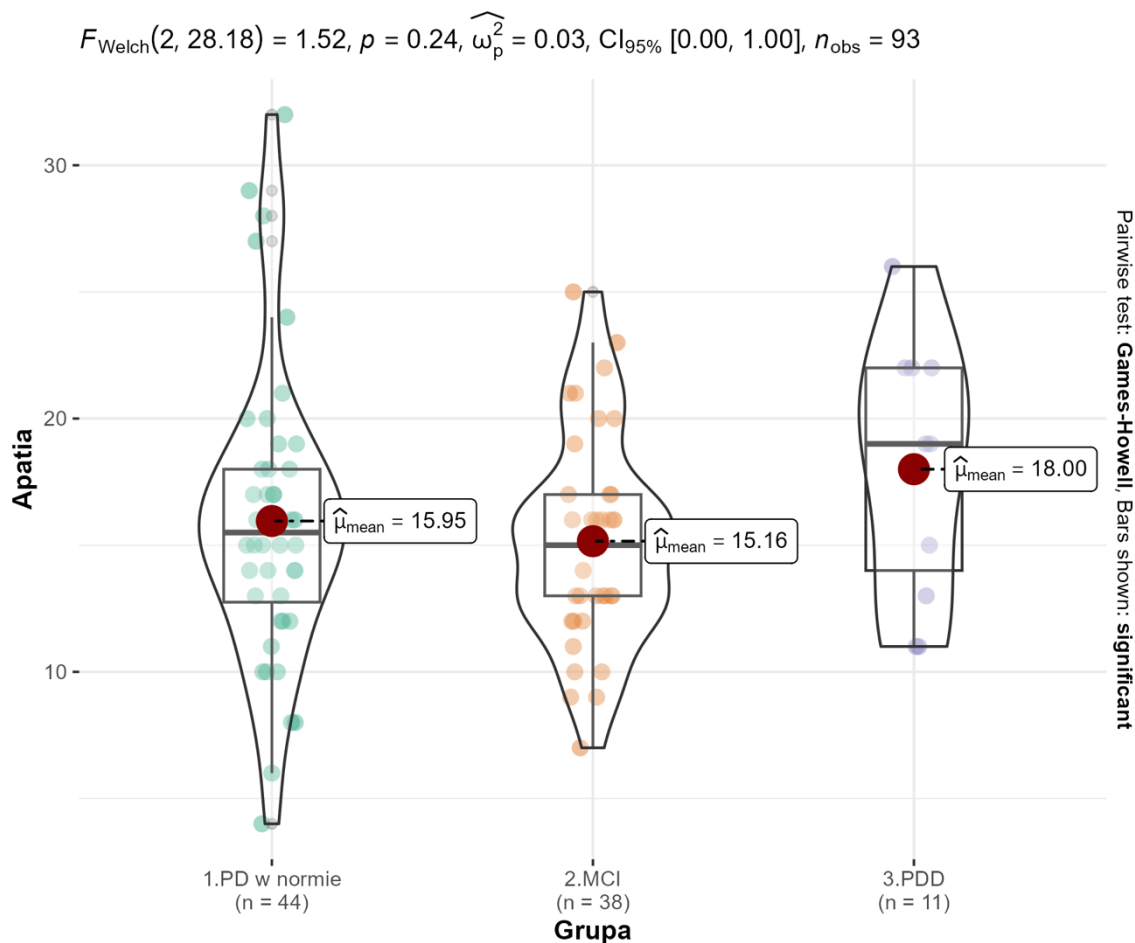
Apatia w ocenie opiekunów w badanych grupach



Najbardziej nasilone objawy apatii zaobserwowali wśród podopiecznych opiekunowie osób z demencją. Jest to jednak na tyle mała grupa, że pomimo sporych różnic (około 4 pkt w porównaniu do osób PD w normie) nie są one istotne statystycznie.

Rysunek 19

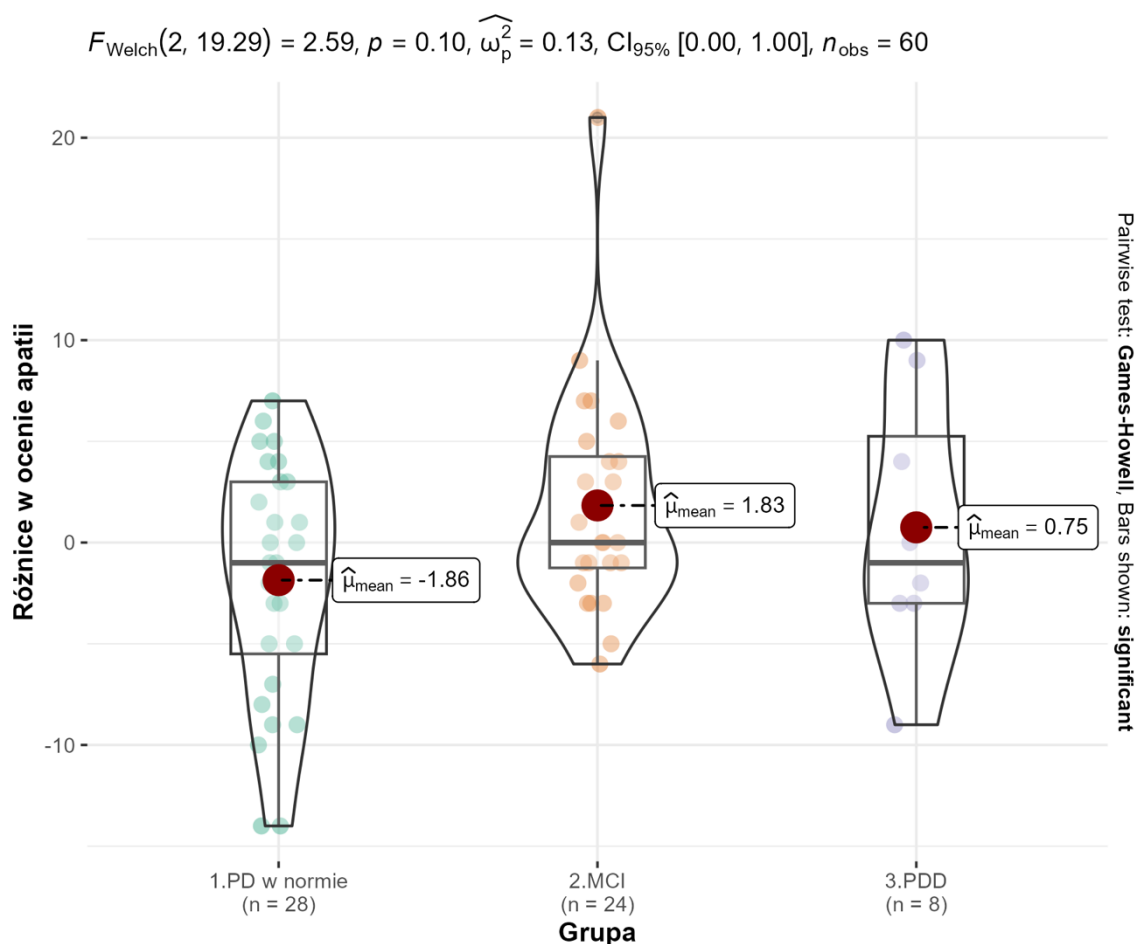
Deklaratywne wyniki osób chorych w kwestionariuszu apatii w podziale na grupy kliniczne



Analogicznie w samoocenie nasilenia objawów apatii najwyższe rezultaty osiągają chorzy z demencją. Odnotowuje się nieznaczne różnice pomiędzy grupą PD w normie a osobami z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. 1 osoba spośród dwunastoosobowej grupy osób z demencją nie była w stanie wypełnić kwestionariusza nawet z pomocą koordynatora badania.

Rysunek 20

Różnice pomiędzy wynikami samooceny i oceny opiekuna w zakresie nasilenia objawów apatii w podziale na trzy grupy kliniczne



Rozbieżność dodatnią odnotowano w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, co oznacza, że osoby z tej grupy wykazywały nieznaczną tendencję do niedocenia objawów apatii. W przeciwieństwie, grupa PD w normie poznawczej miała lekką skłonność do przeceniania swoich objawów.

Ze względu na brak rozbieżności pomiędzy oceną opiekunów a samooceną w kontekście nasilenia zaburzeń apatii, do weryfikacji pozostałych hipotez wykorzystywano wyniki samooceny.

5.5.2. Nasilenie apatii a system energetyzacji

Aby zweryfikować hipotezę H2d dotyczącą związku zaburzeń energetyzacji i objawów nasilenia apatii deklarowanych przez chorych przeprowadzono analizę korelacji r-Persona,

która wykazała istotny umiarkowany pozytywny związek pomiędzy apatią a czasami reakcji w próbie 1 oraz 2 (tabela 19). Wyższe wyniki w kwestionariuszu apatii wiążą się z wolniejszą reakcją w powyższych próbach.

Tabela 19

Współczynniki korelacji r-Pearsona pomiędzy średnimi czasami reakcji oraz deklaracyjnym nasileniem objawów apatii

	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3	4	5
1. Apatia	15,92	5,18					
2. rt1	640,27	289,40	0,32*				
3. rt2	838,17	243,97	0,33*	0,50**			
4. rt3	840,93	325,10	0,15	0,70**	0,77**		
5. rt4	986,12	352,11	0,30	0,48**	0,89**	0,65**	
6. drt	-147,95	175,85	-0,15	-0,28	-0,39*	-0,23	-0,77**

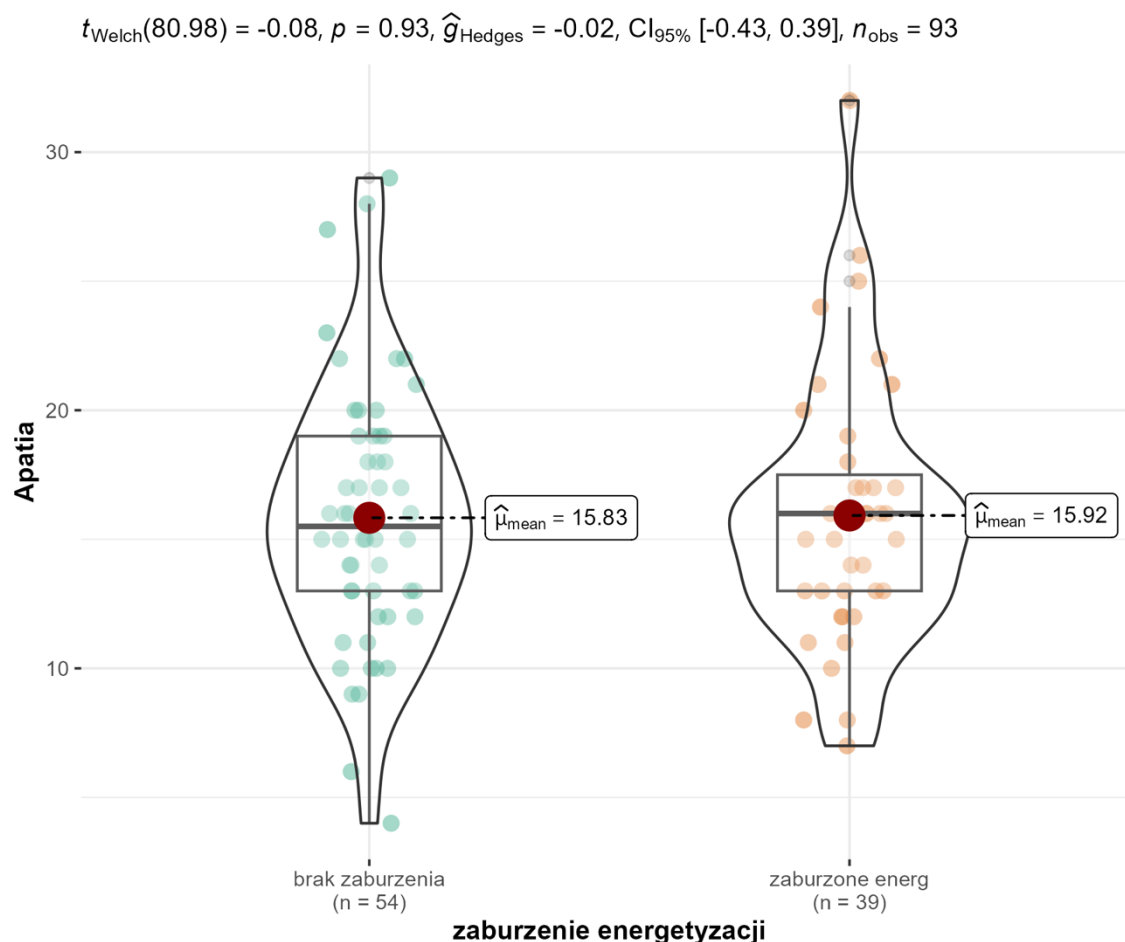
Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe, rt1 – czas reakcji w próbie 1, rt2 – czas reakcji w próbie 2, rt3 – czas reakcji w próbie 3, czas reakcji w próbie 4, drt – różnica czasów reakcji pomiędzy próbą 4 a 2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

W kolejnym kroku porównano nasilenie apatii u osób ze specyficznym wzorcem zaburzeń energetyzacji i bez tego wzorca.

Rysunek 21

Nasilenie apatii wśród chorych w podziale na osoby spełniające specyficzne kryterium zaburzeń energetyzacji i niespełniające takich kryteriów



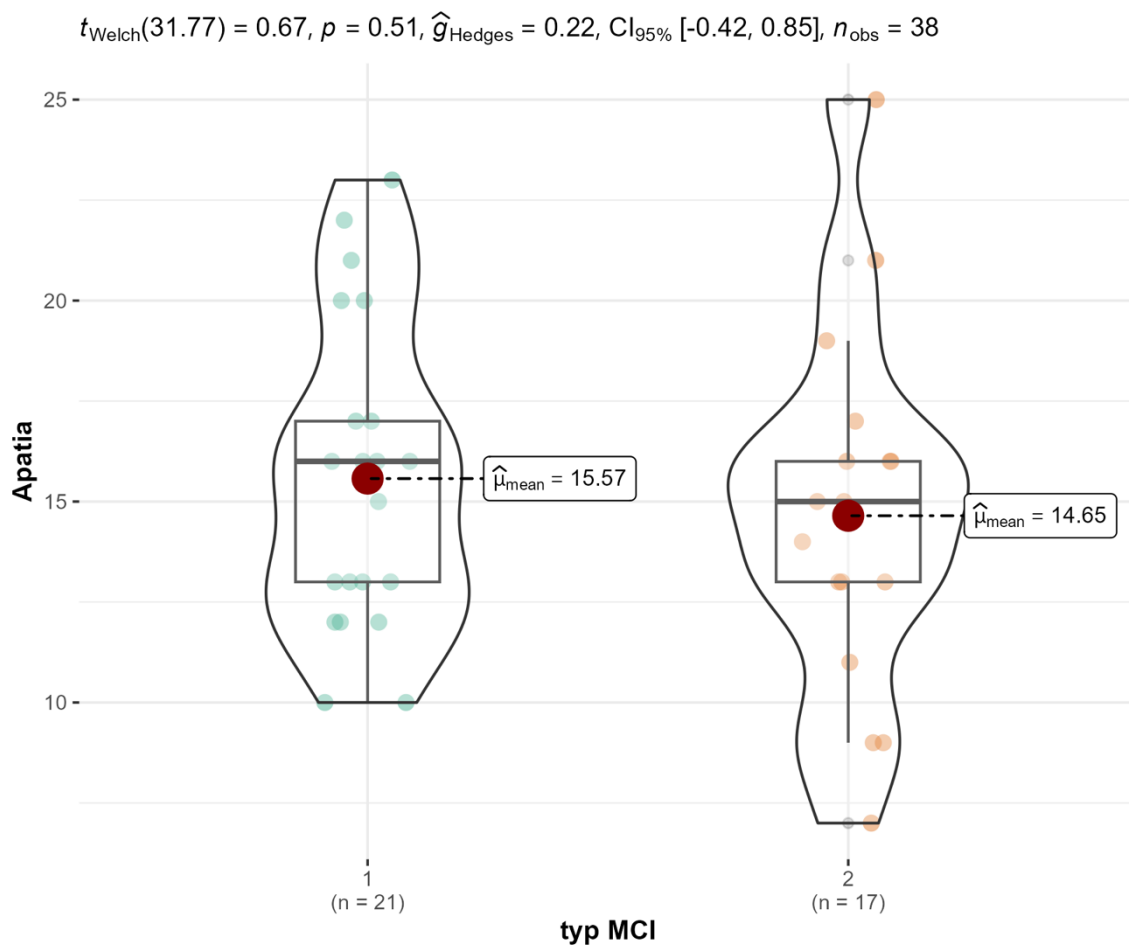
W tym przypadku również wyniki uzyskane przez obydwie grupy są do siebie zbliżone i nie różnią się istotnie. Hipoteza H2d nie została potwierdzona.

5.5.3. Nasilenie apatii a łagodne zaburzenia poznawcze o typie wykonawczym i nie wykonawczym

W kolejnym kroku sprawdzano czy wyniki apatii różnią się w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o podtypie wykonawczym w porównaniu do osób z MCI o typie innym niż wykonawczy (H2e). Uzyskane wyniki prezentuje rysunek 22.

Rysunek 22

Różnice pomiędzy osobami z MCI o podtypie wykonawczym (1) i innym niż wykonawczy (2)



Wyniki uzyskane przez obydwie grupy są do siebie zbliżone i nie różnią się istotnie.

Nie potwierdzono żadnej z hipotez dotyczących apatii (H2a-H2d).

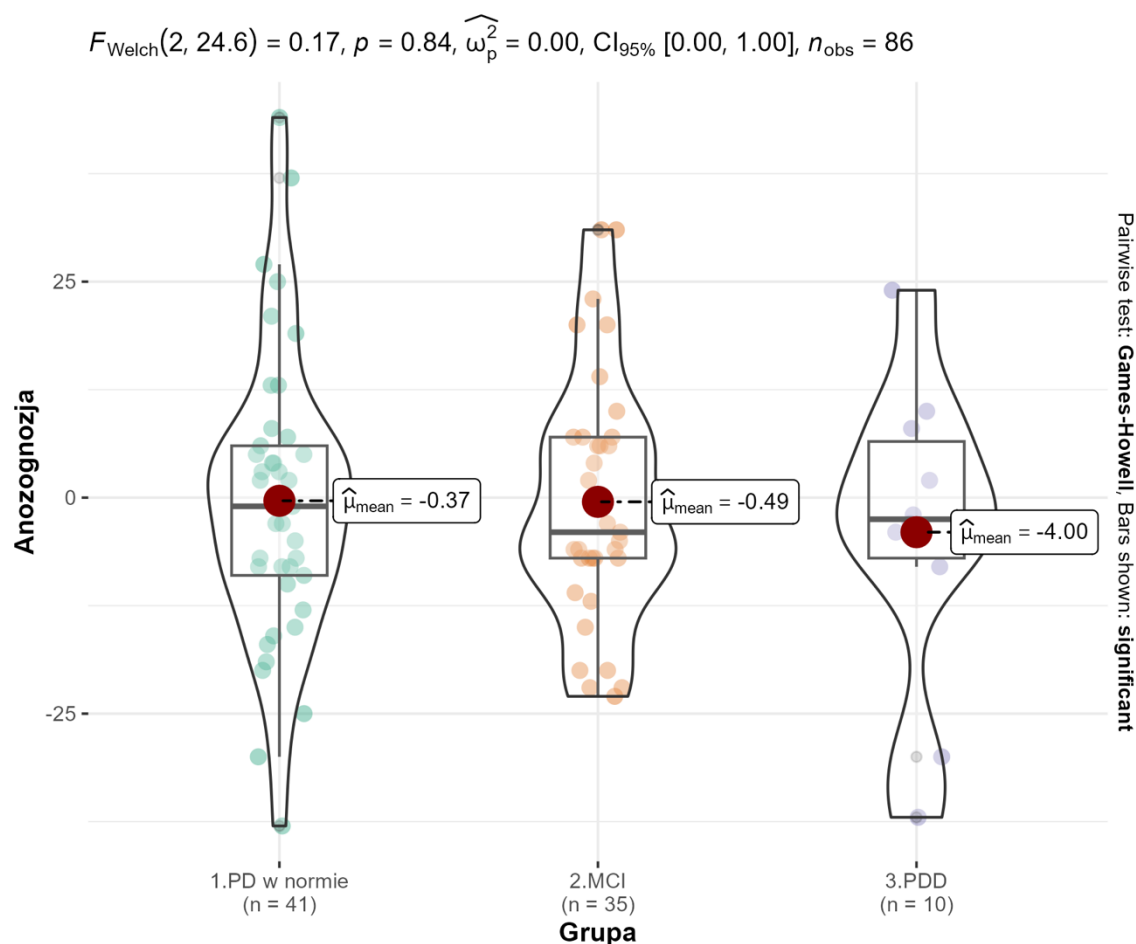
5.6. Anozognozja

5.6.1. Nasilenie objawów anozognozji u chorych z różnym nasileniem zaburzeń poznawczych

Poniżej przedstawiono weryfikację hipotez H3a i H3b zakładające stopniowe nasilenie się objawów anozognozji wraz z nasilaniem się zaburzeń poznawczych. W celu określenia nasilenia objawów anozognozji w zakresie zaburzeń wykonawczych ponownie wykorzystano procedurę *peer rating*. Zestawiono wyniki uzyskane w samoopisowym teście DEX z opisem sporządzonym przez opiekunów. Różnice wykazano za pomocą Anowy jednoczynnikowej (rysunek 23).

Rysunek 23

Różnice pomiędzy samooceną chorego a deklaracją opiekuna w zakresie nasilenia zaburzeń funkcji wykonawczych w grupach klinicznych



Powyższy wykres pokazuje, że chorzy bez zaburzeń poznawczych oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oceniają się podobnie jak oceniają ich opiekunowie. W najmniej licznej grupie osób z demencją uzyskano największą ujemną różnicę oscylującą w granicach 4 pkt. Oznacza to, że część osób z grupy PDD może nie doceniać występujących u nich zaburzeń wykonawczych.

5.6.2. Nasilenie apatii i depresji a anozognozja

Weryfikacja hipotez H3c oraz H3d zakładających pozytywny związek pomiędzy anozognozą i apatią oraz negatywny pomiędzy depresją a anozognozą została przeprowadzona za pomocą analizy statystycznej wykorzystującej współczynnik r-Pearsona (tabela 20).

Tabela 20

Korelacje współczynnika r-Pearsona pomiędzy nasileniem objawów apatii, depresji oraz anozognozą

	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2
1. apatia	15,87	5,09		
2. depresja	10,00	6,42	0,34**	
3. anozognoza	-0,84	15,83	-0,10	-0,28**

Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe; anozognoza była szacowana różnicą wyników w samoocenie pacjenta i ocenie jego opiekuna

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

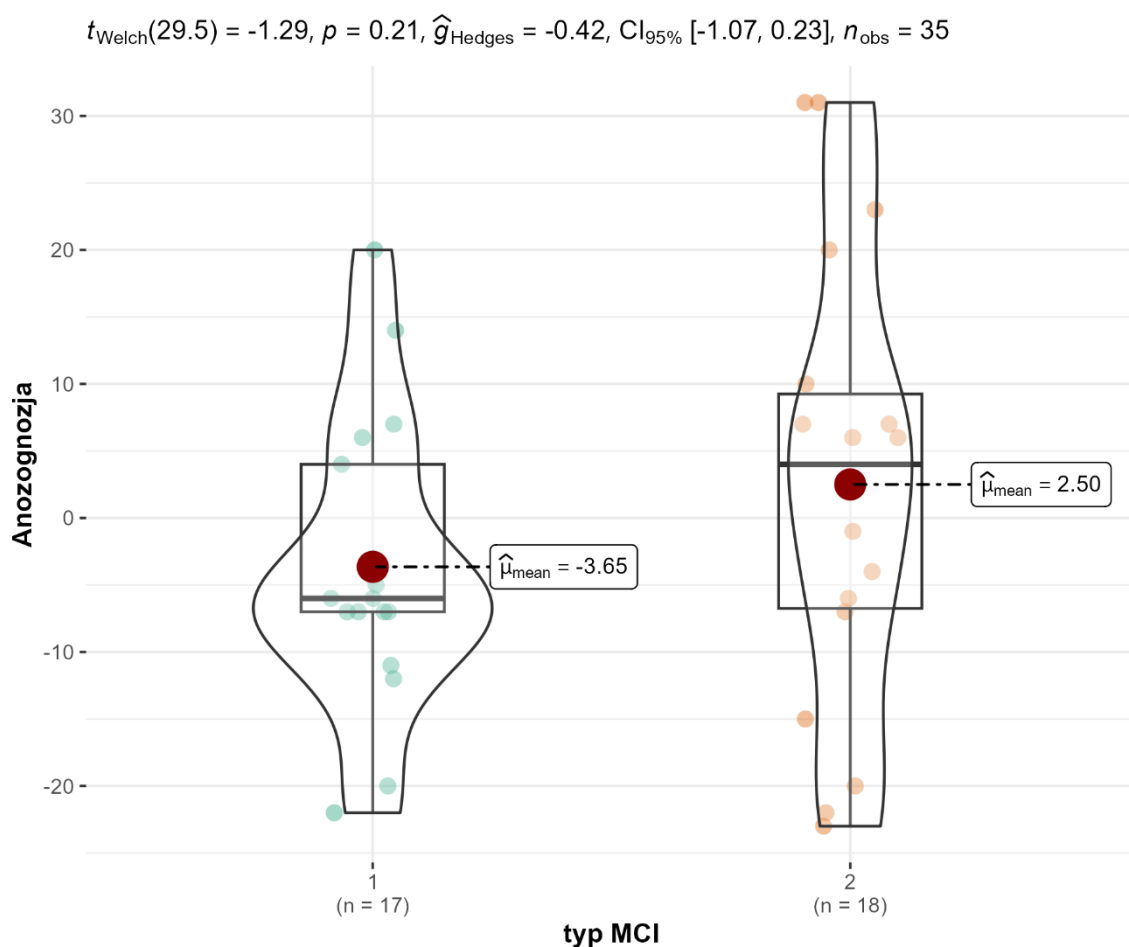
Uzyskane rezultaty sugerują pozytywnie istotny związek pomiędzy depresją oraz apatią, a także negatywny istotny związek pomiędzy anozognozą i depresją. Im wyższy wynik nasilenia depresji, tym niższa anozognoza.

5.6.3. Anozognozja a łagodne zaburzenia o typie wykonawczym i nie wykonawczym

Zweryfikowano również ewentualne różnice w nasileniu anozognozji w zakresie grupy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (H3e). Osoby z podtypem wykonawczym zestawiono z osobami z profilem niewykonawczym.

Rysunek 24

Nasilenie anozognozji wśród chorych z MCI o podtypie wykonawczym (1) i nie wykonawczym (2)



Nie ujawniono istotnych różnic pomiędzy grupami. Warto jednak zaznaczyć, że osoby z podtypem MCI wykonawczym miały nieco większą tendencję do niedoceniań swoich objawów, co sugeruje ujemną różnicę pomiędzy wynikiem opiekuna oraz samooceny.

Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy nasileniem anozognozji a statusem poznawczym chorych – odrzucenie hipotez H3a oraz H3b. Nie potwierdzono również hipotezy H3c zakładającej, że im wyższe nasilenie objawów apatii, tym wyższe nasilenie objawów

anozognozji u osób z chorobą Parkinsona. Trafne okazały się być założenia składające się na hipotezę H3d (im wyższe nasilenie objawów anozognozji, tym niższe nasilenie depresji u osób z chorobą Parkinsona. Hipoteza H3e (osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie frontalnym, zaburzenie w jednej domenie lub w co najmniej dwóch domenach poznawczych, w tym domenie zaburzeń wykonawczych mają wyższe nasilenie anozognozji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie innym niż wykonawczym) również nie uzyskała jednoznacznego potwierdzenia. Chociaż osoby z zaburzeniami wykonawczymi wydawały się bardziej nie doceniać swoich objawów poznawczych, wynik ten (prawdopodobnie ze względu na niewielką liczebność próby) okazał się nieistotny statystycznie.

5.7. Funkcjonowanie opiekunów

W badaniu weryfikowano związek pomiędzy zaburzeniami związanymi z nasileniem zaburzeń ruchowych, nieprawidłową pracą płatów czołowych, a więc systemem uwagowym, anozognozą i apatią a funkcjonowaniem opiekunów. Dane socjodemograficzne dotyczące opiekunów przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21
Dane socjodemograficzne opiekunów

	Opiekunowie PD w normie (<i>n</i> = 45)	Opiekunowi e PD-MCI (<i>n</i> = 39)	Opiekunowi e PDD (<i>n</i> = 12)	
		<i>M</i> (<i>SD</i>) [min-max]		Statystyki porównań
Wiek	52,6 (15,3) [22-78]	56,8 (14,6) [19-76]	64,4 (12,2) [31-77]	$F_{(2,88)} = 3,17$ $p = 0,047$
		<i>n</i> (%)		
Płeć (mężczyźni)	18 (40%)	13 (33,3%)	3 (25%)	$\chi^2_{(2)} = 1,06$ $p = 0,590$
Poziom edukacji				
Podstawowa	0 (0%)	1 (2,6%)	1 (8,33%)	
Zawodowa	4 (8,9%)	2 (5,1%)	2 (16,7%)	
Średnie	16 (35,6%)	16 (41,1%)	5 (41,6%)	$H_{(2)} = 3,97$ $p = 1,138$
Wyż. licencjackie lub inżynierskie	4 (8,9%)	7 (17,9%)	2 (16,7%)	
Magisterskie	21 (46,6%)	13 (33,3%)	2 (16,7%)	
Pokrewieństwo				
Małżonek	25 (55,6%)	23 (59%)	11 (91,7%)	
Córka/syn	15 (33,3%)	13 (33,3%)	1 (8,3%)	
Brat/siostra	3 (6,7%)	2 (5,1%)	0 (0%)	
Inne	2 (4,4%)	1 (2,6%)	0 (0%)	

Adnotacja: PD w normie – osoby z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, PD-MCI – chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, PDD – chorzy z demencją, *M* = średnia, *SD* = odchylenie standardowe

W celu weryfikacji hipotez H4a – H4l wykorzystano współczynnik korelacji *r*-Pearsona. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 22 oraz tabeli 23.

Tabela 22

Korelacje r-Pearsona pomiędzy poczuciem obciążenia opiekunów oraz jakością ich życia a nasileniem choroby Parkinsona

	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3	4	5	6	7
1. ZBI	19,47	11,86							
2. QOL	6,47	1,08	-0,43**						
3. LEDD	999,12	584,78	0,05	0,02					
4. UPDRS1	10,97	6,13	0,25*	-0,11	0,31**				
5. UPDRS2	11,07	7,31	0,48**	-0,20	0,39**	0,70**			
6. UPDRS3	27,82	12,58	0,37**	-0,25*	0,16	0,40**	0,51**		
7. UPDRS4	3,63	4,06	0,12	-0,09	0,70**	0,49**	0,54**	0,30**	
8. UPDRS-S	53,21	24,25	0,42**	-0,23*	0,41**	0,77**	0,85**	0,84**	0,63**

Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe; ZBI – kwestionariusz poczucia obciążenia Zarita, QOL – jakość życia opiekuna; LEDD – dzienna dawka lewodopy, UPDRS-S – sumaryczny wynik skali UPDRS

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Jakość życia koreluje istotnie negatywnie z poczuciem obciążenia opiekunów. To oznacza, że niższa jakość życia wiąże się z wyższym poczuciem obciążenia. Poczucie obciążenia wiąże się pozytywnie ze wszystkimi (oprócz części 4) podskalami z UPDRS. Im wyższy wynik ogólny w kwestionariuszu UPDRS, tym niższa jakość życia opiekunów. Poczucie obciążenia opiekunów koreluje istotnie pozytywnie z ogólnym spowolnieniem psychomotorycznym (próba 1), nasileniem apatii i anozognozji u chorych. Apatia obniża również jakość życia bliskich osób z rodziny.

Tabela 23

Korelacje r-Pearsona pomiędzy poczuciem obciążenia opiekunów oraz jakością ich życia a energetyzacją, monitoringiem oraz anozognozą

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. zbi	19,47	11,86													
2. qol	6,47	1,08	-0,43**												
3. rt1	599,28	232,85	0,22*	-0,10											
4. rt2	915,54	332,83	0,15	-0,12	0,47**										
5. rt3	828,98	304,89	0,11	-0,05	0,67**	0,77**									
6. rt4	886,49	294,66	0,08	-0,08	0,59**	0,71**	0,73**								
7. drt	29,05	240,11	0,09	-0,07	-0,06	0,51**	0,18	-0,24*							
8. tot.err	6,28	12,17	0,15	0,00	0,32**	0,53**	0,52**	0,38**	0,26*						
9. rt2blpoz	1,09	3,87	0,09	-0,11	0,08	0,33**	0,35**	0,14	0,29**	0,78**					
10. rt2blneg	0,95	1,94	-0,01	-0,04	0,44**	0,30**	0,43**	0,29**	0,06	0,40**	0,35**				
11. rt3blpoz	1,09	3,80	0,11	0,06	0,14	0,31**	0,44**	0,18	0,21*	0,80**	0,78**	0,10			
12. rt3blneg	0,90	2,00	0,11	0,08	0,12	0,25*	0,28**	0,17	0,14	0,69**	0,42**	0,13	0,72**		
13. apatia	15,87	5,09	0,32**	-0,24*	0,30**	0,21*	0,09	0,24*	-0,03	0,04	-0,04	0,11	-0,01	-0,05	
14. dif.dex	-0,84	15,83	0,40**	-0,08	0,07	-0,17	-0,15	-0,10	-0,11	-0,31**	-0,33**	-0,07	-0,32**	-0,19	-0,10

Adnotacja: *M* – średnia, *SD* – odchylenie standardowe; ZBI – kwestionariusz poczucia obciążenia Zarita, QOL – jakość życia opiekuna; rt1 – czas reakcji w próbie 1, rt2 – czas reakcji w próbie 2, rt3 – czas reakcji w próbie 3, rt4 – czas reakcji w próbie 4, drt – różnica czasów reakcji pomiędzy próbą 4 a 2, tot.err – suma błędów w próbach 2, 3, 4; wartości w nawiasach wskazują na 95% przedział ufności dla każdej korelacji

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Nie potwierdzono hipotez zakładających wyższe poczucie obciążenia (H4a) i niższą jakość życia opiekunów osób z nasilonymi zaburzeniami energetyzacji (H4b). Zaobserwowano jedynie związki pomiędzy obciążeniem opiekunów, a ogólnym spowolnieniem ruchowym osób chorych. Nie potwierdzono również zależności pomiędzy wydajnością innych procesów przedniego systemu uwagowego osób z Parkinsonem (monitoringu – H4c i H4d) i nastawienia na zadanie – H4e i H4f)) a kolejno poczuciem obciążenia i niższą jakością życia opiekunów. Natomiast wyższe nasilenie apatii przewidywało wyższe poczucie obciążenia oraz niższą jakość życia osób bliskich (przyjęto hipotezy H4g i H4h). Anozognozja chorych, zgodnie z przewidywaniami przyczyniała się do poczucia obciążenia opiekunów (potwierdzenie H4i), ale wbrew założeniom nie wpływała na jakość życia chorych (odrzućcie H4j). Natomiast nasilenie zaburzeń ruchowych (mierzonych skalą UPDRS) wiązało się z wyższym poczuciem obciążenia i niższą jakością opiekunów (potwierdzenie hipotez H4k i H4l).

Rozdział VI – Dyskusja wyników

W poniższym rozdziale podjęto się interpretacji uzyskanych wyników w świetle dostępnej literatury przedmiotu. Rozdział rozpoczął od dyskusji na temat przedniego systemu uwagowego, dokonano interpretacji wyników dotyczących apatii oraz anozognozji, a na końcu funkcjonowania opiekunów. Uwzględniono także ograniczenia projektu w ramach rozprawy doktorskiej oraz wskazano możliwe kierunki kolejnych badań.

6.1. Przedni system uwagi w przebiegu choroby Parkinsona

Uzyskane wyniki sugerują, że u części osób z chorobą Parkinsona mogą, ale nie muszą występować zaburzenia procesu energetyzacji, monitoringu oraz nastawienia na zadanie. Zdecydowanie największe ryzyko deterioracji wszystkich trzech procesów odnotowano wśród osób z demencją. Podział na grupy według funkcjonowania poznawczego okazał się być ważnym kryterium, ukazującym dynamiczne zmiany w zakresie badanych procesów na różnych etapach choroby. O ile zaburzenia energetyzacji obserwowano wśród chorych o różnych zasobach poznawczych (w tym w grupie chorych w normie poznawczej), o tyle niewystarczająco wydajny proces monitoringu i nastawienia na zadanie odnotowano wyłącznie u chorych z demencją. Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy chorymi z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi w porównaniu do osób z demencją. Pomimo pojawiających się w grupie osób z MCI trudności poznawczych, procesy monitoringu i nastawienia na zadanie zdają się być u nich zachowane podobnie jak u chorych w normie poznawczej. Najpoważniejsze trudności odnotowano więc u chorych z demencją i mogą one świadczyć o neuroanatomicznym uogólnianiu się zaburzeń o charakterze frontalnym wraz z postępem choroby.

6.1.1. Energetyzacja

(ad. hipotezy: H1a, H1b, H1c, H1d)

Hipotezy, które zakładały stopniowe nasilanie się zaburzeń energetyzacji wraz z postępowaniem zaburzeń poznawczych u osób z chorobą Parkinsona nie zostały potwierdzone. Co prawda, chorzy w normie poznawczej zdają się mieć bardziej nasilone trudności z energetyzacją w porównaniu do osób zdrowych (potwierdzenie hipotezy H1a zakładającej, że osoby z chorobą Parkinsona, które plasują się w normie poznawczej mają mniej sprawny wykonawczy system energetyzacji w porównaniu do osób zdrowych), jednak najbardziej rozpowszechnione problemy odnotowano w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (potwierdzenie hipotezy H1b - osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze mają mniej sprawny wykonawczy system energetyzacji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona plasujących się w normie poznawczej), a nie wśród osób z demencją (nieprzyjęcie hipotezy H1c). Podtyp łagodnych zaburzeń poznawczych wydaje się mieć istotne znaczenie w kontekście nasilenia zaburzeń energetyzacji. Można zatem przyjąć hipotezę H1d, zakładającą, że osoby z MCI wykonawczym są bardziej narażone na zaburzenia energetyzacji, aczkolwiek wynik ten należy traktować ostrożnie ze względu na inne niż energetyzacja możliwe wyjaśnienia interpretacyjne.

Według Stussa, zaburzenie energetyzacji wynika z zaburzonego przetwarzania w obrębie górnopryśrodkowej części płata czołowego, obejmującej 24 oraz 34 pole Broadmanna prawej półkuli mózgu. Chorzy z uszkodzeniami w tym obszarze nie są w stanie sprawnie inicjować reakcji oraz mają trudności z podtrzymaniem pobudzenia (lub też utrzymaniem uwagi przygotowawczej) przez okres około 3 sekund. Dlatego też próba 4 z eksperymentu ROBBIA okazuje się być dla nich najtrudniejszym ze wszystkich zadań (Stuss i in., 2005). Według Stussa i Alexander (2007) w przypadku zaburzeń energetyzacji pobudzenie szybko zanika i musi być każdorazowo odnawiane, przez co tempo reakcji na bodźce może być obniżone lub znacząco się wahać. Hipotezy postawione przez powyższych

badaczy nie są jednak pionierskie. Już Aleksander Łuria sugerował, że aby proces psychiczny mógł przebiegać prawidłowo, niezbędny jest określony tonus kory, przy czym jego minimalny poziom wynika z typu zadania oraz stopnia automatyzacji czynności (Łuria, 1979). W swojej koncepcji trzech bloków funkcjonalnych mózgu - jako podstawowy uwzględnił właśnie system energetyzacji.

Wzorzec charakterystyczny dla zaburzeń energetyzacji polegający na dłuższym czasie reakcji uzyskanym w zadaniu z 3 sekundową wskazówką w porównaniu do zadania z wyborem bez wskazówki pojawił się u około 42% wszystkich osób z chorobą Parkinsona. Co istotne, profil ten był obserwowany niezależnie od stanu poznawczego pacjenta i pojawiał się również u osób plasujących się w normie poznawczej (około 30% osób z całej grupy). Niemniej jednak najbardziej rozpowszechniony był wśród chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (PD-MCI). U ponad połowy osób z tej grupy odnotowano charakterystyczny wzorzec utraty zdolności czerpania korzyści ze wskazówki. Dodatkowym wskaźnikiem energetyzacji jest czas reakcji uzyskany w zadaniu pomiaru prostego czasu reakcji (próba 1) oraz w czasie reakcji z wyborem (próba 2). Warto zatem zastanowić się nad różnicami w sposobach pomiaru energetyzacji zaproponowanymi przez Stussa, ponieważ ewentualne różnice mogą implikować różny sposób interpretacji otrzymanych wyników.

Za mniej specyficzny przejaw obniżonej energetyzacji Stuss uważał ogólne spowolnienie obserwowane we wszystkich próbach, a za specyficzne – utratę zdolności korzystania ze wskazówki po upływie 3 s (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Autor koncepcji nie sprecyzował jednak, co rozumie przez „mniej specyficzne”. Można przypuszczać, że upatrywał potencjalnie innych niż zaburzenie energetyzacji źródeł spowolnienia psychoruchowego. W kontekście niniejszego projektu istotnym pytaniem jest, z czego wynika możliwa różnica w uzyskanych profilach tempa reakcji chorych – część osób pomimo ogólnie obserwowanego spowolnienia (reakcje istotnie wolniejsze od grupy

porównawczej) nie uzyskiwała profilu typowego dla zaburzeń energetyzacji. Czy tak jak sugerował Stuss, w przypadku profilu z wyłącznie spowolnieniem reakcji bez wzorca specyficznego można mówić o zaburzeniach energetyzacji? Czy posługując się nomenklaturą neuropsychologiczną, owo spowolnienie, które należy do osiowych objawów choroby Parkinsona można uznać za przejaw zaburzeń energetyzacji? Należy pamiętać, że w oryginalnych badaniach Stuss badał osoby z wybiórczymi uszkodzeniami płatów czołowych, a więc obserwowane u tych chorych spowolnienie nie mogło być powodowane przez inne zakłócone procesy mózgowe (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Natomiast choroba Parkinsona jest schorzeniem dużo bardziej złożonym. W odpowiedzi na powyższe wątpliwości można zasugerować następujące hipotezy:

(1) spowolnienie to wzorzec reprezentujący mało nasilone zaburzenia energetyzacji tożsamy z neurologicznie rozumianym spowolnieniem psychoruchowym, w skrajnej formie przejawiający się akinezą;

(2) spowolnienie obserwowane w czasach reakcji jest jedynie możliwym, lecz wysoce niespecyficznym wskaźnikiem zaburzeń energetyzacji, zatem obecnego w chorobie Parkinsona spowolnienia psychoruchowego nie należy bezpośrednio utożsamiać z zaburzeniem energetyzacji;

(3) specyficznym procesem zaburzeń energetyzacji w przebiegu choroby Parkinsona będzie wyłącznie niezdolność skorzystania ze wskazówki po dłuższym okresie oczekiwania.

Chociaż wydaje się to być zaskakujące, charakter spowolnienia motorycznego w przebiegu choroby Parkinsona został jedynie częściowo i to nadal hipotetycznie poznany. Okazuje się, że analiza prostych czasów reakcji oraz czasów reakcji z wyborem nie udzieliła jednoznacznych odpowiedzi na temat źródła spowolnienia, ponieważ uzyskiwane w badaniach profile są różne. Mogą sugerować brak deficytów tempa pracy (w porównaniu do osób zdrowych), deficyt wybiórczy w prostym czasie reakcji, deficyt wybiórczy w czasie reakcji z

wyborem lub ogólne spowolnienie. Wyniki niniejszego badania pokazują dodatkowo, że profile mogą różnić się pomiędzy chorymi na różnych etapach choroby. W kontekście spowolnienia motorycznego trafna wydaje się być hipoteza na temat programowania motorycznego, które w przebiegu choroby Parkinsona może być upośledzone ze względu na masywną utratę neuronów dopaminergicznych w skorupie, posiadającej bezpośrednie połączenia z dodatkowym obszarem motorycznym (*SMA*). Zakłada się zatem, że obserwowane u pacjentów spowolnienie może być wynikiem deafferentacji funkcjonalnej pomiędzy skorupą a *SMA* (Jahanshahi i in., 1993). Nowsze badania również potwierdzają tę hipotezę. W pomiarach czasów reakcji połączonych z neuroobrazowaniem funkcjonalnym ujawniono, iż aktywność *SMA* przewidywała wyniki czasów reakcji osób z chorobą Parkinsona. Jednocześnie podczas wykonywania zadania odnotowano nieadekwatną aktywność obszarów odpowiedzialnych za proaktywne hamowanie ruchu (jądro ogoniaste, wzgórze, przedklinek), które w efekcie opóźniały jego inicjację. Pacjenci mogą prezentować więc tryb wzmożonej kontroli, nawet podczas mało wymagających zadań. Autorzy tej publikacji twierdzą, że wspomniane zjawisko, dobrze udowodnione w wielu badaniach może być interpretowane jako przejaw dysfunkcji wykonawczych odzwierciedlających przebieg nieadekwatnego procesu top-down (Criaud i in., 2016). Według innych naukowców, bradykinezja może być skutkiem zaburzeń przesyłania sygnałów w obszarze jąder podstawy, co ostatecznie prowadzi do osłabienia mechanizmów korowych inicjujących ruch. Dowodem potwierdzającym tę hipotezę są nieprawidłowe zapisy EEG obserwowane u chorych tuż przed wykonaniem ruchu. Wyniki badań neurofizjologicznych, w których posłużono się elektromiografem (EMG, procedura pozwalająca określić pobudliwość mięśni) również wskazują, że wśród chorych z PD parametry EMG są zaniżone w stosunku do oczekiwanych. Co prawda możliwa jest częściowa kompensacja zaburzonej pracy zwojów podstawy poprzez szczególną aktywację bocznych obszarów przedruchowych, jednak takie kompensacje nie zawsze są wystarczające (Berardelli

i in., 2001). Bologna i współpracownicy (2018) potwierdzili, że obserwowane w badaniach EMG zmiany neurofizjologiczne korelują ze zmianami w korze ruchowej, ale jednocześnie w tych procesach pośredniczą inne, zależne od poziomu dopaminy mechanizmy. Na podstawie powyższych badań można więc stwierdzić z dużą dozą prawdopodobieństwa, że spowolnienie ruchowe w chorobie Parkinsona po części wynika z zaburzeń pracy struktur mózgu uwikłanych w inicjowanie ruchu, mediowane przez procesy energetyzacji. Takie założenie byłoby spójne z wynikami uzyskanymi przez Stussa, który obserwował istotnie wolniejsze czasy reakcji u osób z wybiórczymi uszkodzeniami górno-przyśrodkowej części kory przedczołowej (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Osoby te, pomimo sprawnych mechanizmów korowo-podkorowych odpowiadających za ruch, reagowały istotnie wolniej ze względu na niedostateczne pobudzenie procesu wykonawczego. Zatem, aby wykonanie ruchu zakończyło się sukcesem, tj. ruch został zainicjowany odpowiednio szybko potrzeba współpracy/dialogu pomiędzy systemem energetyzacji (aspekt wykonawczy) a systemem odpowiedzialnym za sam ruch (pętla pobudzenia kory ruchowej oraz jąder podstawy). W tym sensie można uznać, że pomiar ogólnego spowolnienia wśród osób z chorobą Parkinsona nie może być interpretowany jako wyłączna miara zaburzeń energetyzacji, ponieważ powyższe procesy, motoryczno-wykonawcze ściśle ze sobą współpracują. Dlatego jako „czysty” pomiar zaburzeń energetyzacji na potrzebę niniejszego badania uznaje się „specyficzny” wzorzec zaproponowany przez Stussa i współpracowników, a więc utratę umiejętności korzystania ze wskazówki po okresie 3 s.

Co ciekawe, grupa osób chorych w normie poznawczej uzyskała rezultaty istotnie wolniejsze od grupy porównawczej wyłącznie w próbie 1 i 2 (prosty czas reakcji oraz czas reakcji z wyborem), przy czym w próbach ze wskazówką (3 i 4) była tak samo szybka jak grupa osób zdrowych. Analogicznych profili nie obserwuje się w pozostałych grupach klinicznych, które zawsze reagują wolniej w zestawieniu z osobami zdrowymi. Już w latach

80. podczas przeprowadzania eksperymentalnych pomiarów czasów reakcji wśród chorych na Parkinsona zauważono, że osoby chore bez zaburzeń poznawczych są w stanie efektywnie korzystać z sygnału ostrzegawczego (Bloxham i in., 1987). W szeregu klasycznych badań z tego samego okresu wykazano także, iż obserwowane u osób z PD spowolnienie dotyczy głównie prostego czasu reakcji. Nieco bardziej dyskusyjna wydaje się być kwestia tempa reagowania w przypadku zadań z wyborem, ale bez wskazówki (Goodrich i in., 1989). Choć Goodrich i współpracownicy (1989) odnotowali istotnie wolniejsze reakcje w przypadku pomiaru prostych czasów reakcji i nieistotne różnice w zadaniu z wyborem, zauważyli wyraźną tendencję do wolniejszego reagowania w zadaniu z wyborem w grupie osób z PD w porównaniu do osób zdrowych. Prawdopodobnie różnice okazały się nieistotne ze względu na niewielką liczebność grup (po 10 osób). Rezultat uzyskany w tych badaniach zinterpretowano jednak jako zaburzenie uwagi przygotowawczej reprezentującej mechanizm góra-dół (ang. *top-down*). Inne badania również potwierdzają, że profile spowolnienia ruchowego mogą różnić się w zależności od badanej grupy osób z chorobą Parkinsona lub przyjętej metodologii (Jahanshahi i in., 1993).

Już autorzy badań klasycznych zwrócili uwagę na różne procesy pośredniczące uwikłane w interpretację pomiarów czasów reakcji. Zatem aby zrozumieć, jakie mechanizmy powodują przyspieszenie reakcji osób z PD w normie poznawczej w zadaniach ze wskazówkami, należy przyjrzeć się pozostałym potencjalnym procesom zaangażowanym w wykonywanie tego typu zadań.

Jeszcze przed wykonaniem reakcji rozpoczyna się proces selektywności uwagowej specyficznej dla danej modalności (Battistoni i in., 2017). Łuria odnotował, że stan aktywnego oczekiwania na bodziec powoduje pojawienie się w obszarze płatów czołowych wolnej aktywności elektrycznej, którą sklasyfikowano jako „fale oczekiwania” – przejaw uwagi dowolnej (Łuria, 1979). Na przełomie lat 60/70 udowodniono (korzystając z metodologii

badania aktywności elektrycznej kory mózgowej), że samo skierowanie ustnego polecenia do pacjenta może zainicjować procesy uwagowe (np. oczekiwanie na bodziec, czy posługując się bardziej współczesną nomenklaturą, uwagę przygotowawczą) u osób z tylnymi uszkodzeniami mózgu, ale podobnych procesów nie udało się wzbudzić u chorych z uszkodzeniami w obszarach płatów czołowych. W przypadku czasów reakcji będących odpowiedzią na bodźce wzrokowe uwrażliwiona zostaje kora wzrokowa (proces aktywności przygotowawczej), która kolejno uselektynia spostrzeżenie na wyczekiwany atrybut bodźca. Uznaje się, że kora wzrokowa pozostaje utrzymana w odpowiedniej aktywności, tak aby wywoływać reakcję behawioralną w momencie pojawienia się bodźca dyskryminującego. Powyższy proces również spełnia kryteria uwagi dowolnej. Oznacza to, że kora wzrokowa prawdopodobnie może ustalać priorytety w przetwarzaniu informacji, czyli przyczyniać się do selekcji uwagowej (Battistoni i in., 2017). Powyższe zjawisko jest wyjaśniane poprzez potencjalne prymowanie reprezentacji właściwego bodźca (Theeuwes, 2013).

Dodatkowo udowodniono, iż stała lokalizacja bodźca w przestrzeni oraz rodzaj decyzji opartej o treść bodźca również zwiększa wrażliwość percepcyjną osoby badanej. W przypadku testu ROBBIA, bodziec dyskryminacyjny stanowią litery, a rozpoznawanie pojedynczych liter zdaje się angażować głównie lewy przedni zakręt wrzecionowaty (James i in., 2005). Ten obszar powinien być zatem szczególnie uwrażliwiony w momencie podtrzymywania aktywności reakcji na bodziec. Osoby biorące udział w badaniu mogą także aktywnie korzystać z wiedzy o stałej lokalizacji kolejnych bodźców i kierować uwagę przestrzenną właśnie w określone przez eksperymentatora miejsce. W tym wypadku uwaga przestrzenna, chociaż potocznie by się mogło wydać, zaangażowana minimalnie lub w ogóle, również ostatecznie może wpływać na szybkość inicjowanych reakcji (Battistoni i in., 2017).

Wykazano także, że wskazówki sensoryczne są w stanie przyspieszyć wykonywany ruch (Marchese i in., 2000; Passingham, 1985). Prezentacja wskazówki wizualnej (inaczej sygnału

ostrzegawczego) powoduje automatyczne aktywacje, które były obserwowane z użyciem fMRI centralnie nad korą somatomotoryczną oraz z użyciem elektromiografu jako podprogową aktywację mięśni obwodowych. Zatem chociaż wskazówka nie ma wywołać jawnej reakcji behawioralnej, powinna zapoczątkować aktywację zwiększającą szansę na reakcję. W tym sensie występuje także hamowanie reakcji spowodowanej aktywacją, tak aby zapobiec wystąpieniu reakcji automatycznej na sam sygnał ostrzegawczy. To oznacza, że system wzrokowo-motoryczny w sposób ciągły kontroluje pobudzenie, a więc zmiany energii, które miałyby wywołać reakcję (Boulinguez i in., 2009; Minelli i in., 2007; Tipper, 2001). W świetle otrzymanych wyników wydaje się, że powyższy system jest sprawny wśród osób z chorobą Parkinsona bez zaburzeń poznawczych, którzy w przypadku prób ze wskazówką reagują podobnie szybko jak osoby zdrowe. W badaniach elektrofizjologicznych także wykazano, że czas reakcji w przypadku zadania ze wskazówką ulega skróceniu ze względu na zainicjowanie motorycznych procesów przygotowawczych (Stuss i in., 1995). Natomiast wspomniane wyżej hamowanie reakcji w kontekście inicjonowania aktywności przez wskazówkę było przedmiotem wielu badań, w których wykazano szybsze reakcje w procedurze bez wskazówki niż ze wskazówką, ale tylko w przypadku, gdy interwał pomiędzy wskazówką a bodźcem był krótszy niż 300 ms. Nawiązując do powyższych wyników badań warto przyjrzeć się interesującym rezultatom czasów reakcji uzyskanych przez osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o charakterze wykonawczym. Nietypowym wynikiem w tej grupie było zrównanie czasów reakcji w próbie 3 i 4. Teoretycznie osoby zdrowe zarówno w przypadku tego projektu, badań Stussa i współpracowników oraz innych autorów wykorzystujących metodologię ROBBIA reagują szybciej na bodźce po wskazówce 1 sekundowej (Harciaek i in., 2016; Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Uzyskanie niemalże identycznych czasów reakcji w próbie 3 i 4 przez osoby z MCI wykonawczym może wynikać z wydłużonego okresu utrzymywania się hamowania po pojawieniu się wskazówki. W tym wypadku,

hipotetycznie mogłoby ono wykroczać poza ustalone przez innych autorów 300 ms i dotyczyć nawet 1 minuty. Być może zaburzenie status-quo pomiędzy procesami inicjowania i hamowania może wyjaśniać część trudności wykonawczych obserwowanych u pacjentów z PD.

Co istotne, w wielu badaniach zaznacza się, że w przypadku prób z wyborem bez wskazówki również zaangażowane są procesy hamowania (Burle i in., 2004). Goodrich i współpracownicy (Goodrich i in., 1989) podkreślają, że w zadaniach z wyborem konieczne jest podjęcie decyzji w przypadku reakcji na bodziec, czyli identyfikacja bodźca. W metodologii ROBBIA jest to wybór przypisanego do danej litery przycisku. Tymczasem w próbie pomiaru prostych czasów reakcji wymagania są minimalne, ponieważ każdy pojawiający się na ekranie bodziec wymaga ekwiwalentnej reakcji pozbawionej procesów selektywności uwagi. Jest to możliwe, ponieważ w prostej próbie bodziec jest z góry zdefiniowany przez eksperymentatora i wystarczy zarejestrować, że się pojawił. Według Goodrich i współpracowników zatem, te dwa zadania różnią się operacjami percepcyjnymi. Hipoteza ta była wspierana przez Hammonda przeprowadzającego eksperyment, w którym próbę prostego czasu reakcji oraz czasu reakcji z wyborem poprzedził sygnałem ostrzegającym. Okazało się, że wskazówka wpłynęła na skrócenie czasów reakcji w zakresie prostego czasu reakcji, ale nie wpłynęła na wynik w zadaniu z wyborem. Powyższy rezultat sugeruje, że w próbach z wyborem zaangażowanych jest więcej procesów pośredniczących. Goodrich i współpracownicy (1989) zakładali, że procesy uwagi mogą wpłynąć na analizę percepcyjną w dwojaki sposób. Po pierwsze osoba badana ustala kryteria, które muszą wystąpić, aby upewnić się, że wystąpił bodziec kategoryalny. Im bardziej złożony bodziec, tym wolniejsze będą czasy reakcji, ponieważ identyfikacja bodźca rozpoczyna się przed procesem inicjowania ruchu. Druga hipoteza zakłada, iż podtrzymywanie uwagi uwrażliwia na konkretny z góry zdefiniowany bodziec.

Ostatnim ważnym wątkiem jest adynamia. Wykazano, że osoby z adynamią (zaburzeniem inicjowania) mają tendencję do prezentowania prawidłowych wzorców reakcji w przypadku zachęty, pojawienia się wskaźników zewnętrznych, ponieważ głównym problemem jest zainicjowanie działania o charakterze wolicjonalnym (Jodzio, 2017). Powyższe założenie również może wyjaśniać skuteczność wskazówki w kontekście zrównania się czasów reakcji w zadaniach z podpowiedzią wśród chorych bez zaburzeń poznawczych.

W świetle uzyskanych wyników okazuje się, że powyższe procesy lub wybrany proces zawodzą u osób z Parkinsonem w normie poznawczej. Trudno jednak określić, który konkretnie przyczynia się do obniżonego tempa reakcji. Być może chodzi tutaj o uwagowe procesy przygotowawcze. Chorzy reagują wolniej, o ile nie otrzymają podpowiedzi w postaci wskazówki. Warto jednak zauważyć, że brak spowolnienia w próbach z podpowiedzią również stanowi istotny dowód na mediowanie czynności ruchowych przez inne zmienne. W przeciwnym razie chorzy w normie poznawczej uzyskaliby jednolity profil ogólnego spowolnienia.

Interesujący profil tempa reakcji ujawnia się przy podziale grupy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Osoby z zaburzeniami wykonawczymi reagują szybciej w przypadku prostego zadania (próba 1), natomiast w przypadku prób z wyborem, profil szybkości reagowania się odwraca i grupa z zaburzeniami innymi niż wykonawcze radzi sobie znacznie sprawniej. Co prawda, wyłącznie w przypadku próby 3 wyniki wykazują tendencję do istotności, jednak powyższy rezultat można zinterpretować jako prawdopodobne odzwierciedlenie zaburzeń wykonawczych w przypadku zadań z wyborem, niezależnie od tego czy bodziec kardynalny jest poprzedzony wskazówką czy nie.

6.1.2. Monitoring

(ad. hipotezy H1e, H1f, H1g)

Z niniejszego badania wynika, że w demencji możliwe jest załamanie systemu monitoringu. Potwierdzono hipotezę H1g, zakładającą, że osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję mają mniej sprawny uwagowy system monitoringu w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze. Nie potwierdzono jednak założenia o zaburzeniach monitoringu u osób z chorobą Parkinsona w normie poznawczej (hipoteza H1e) oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (hipoteza H1f). Osoby w normie poznawczej oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi nie popełniały więcej błędów w próbach czasów reakcji niż osoby zdrowe.

Za monitoring według Stussa i Alexandra (2007) odpowiada boczna część prawej kory przedczołowej. W kontekście teorii powyższych autorów monitoring to ciągłe sprawowanie kontroli nad jakością wykonywanego zadania. Powyższy proces w metodologii ROBBIA jest oceniany za pomocą dwóch typów wskaźników: ogólnej liczby błędów popełnianych w próbach 2, 3 oraz 4, a więc wszystkich zadaniach wymagających podjęcia decyzji oraz różnic w czasach reakcji ze względu na czas trwania ISI (interwału czasowego pomiędzy bodźcami). Różnice w czasach reakcji ze względu na ISI weryfikowano w próbach 1 i 2, czyli zadaniach niewykorzystujących wskazówek.

Wynik badania sugeruje, że proces monitoringu jest zachowany u osób z chorobą Parkinsona w normie poznawczej oraz łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Ulega jednak zaburzeniu u chorych z demencją, u których odnotowano częste popełnianie błędów w próbie 3 oraz 4. Warto wspomnieć, że również chorzy z MCI w próbie 2 wykazali tendencję do popełniania większej ilości błędów w porównaniu do osób w normie poznawczej i osób z grupy porównawczej. Według Stussa i Aleksandra (2007) osoby z zaburzeniami monitoringu popełniają błędy każdego rodzaju, przy czym osoby z deterioracją w zakresie nastawienia na zadanie robią błędy o charakterze rozpoznań fałszywie pozytywnych. Wyniki kolejnych analiz wskazują jednak, że osoby z demencją mają tendencję do popełniania głównie błędów o typie

falszywie pozytywnym. Jednocześnie błędy fałszywie pozytywne nie są jedynym rodzajem popełnianych przez nich błędów. Powyższy rezultat jest więc trudny do interpretacji, ponieważ wynik ogólnej sumy popełnionych błędów, będący wskaźnikiem zaburzeń procesu monitoringu, po części może wynikać z upośledzonego procesu nastawienia na zadanie. Wskaźniki te nie są rozłączne.

Dlatego szczególnie warto przyjrzeć się drugiemu wskaźnikowi monitoringu, jakim jest zmienność ISI. W żadnej z grup klinicznych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w regresji logistycznej pomiędzy czasami reakcji w zależności od czasu oczekiwania na bodziec (krótkie vs długie ISI). Należy jednak wspomnieć, iż jedyną grupą, u której pojawia się charakterystyczny dla zaburzeń monitoringu wzorzec wzrostu czasu reakcji wraz z wydłużeniem interwału pomiędzy bodźcami (choć nieistotny statystycznie), jest ponownie, grupa osób z demencją, choć tylko w przypadku mniej wymagającej próby 1. Podobnego wzorca nie odnotowano w przypadku próby 2 z wyborem. Powyższy wynik kontrastuje z założeniem Stussa, że zaburzenia monitoringu ujawniające się w kontekście długości ISI uwydatniają się wraz ze wzrostem trudności zadania (Stuss & Alexander, 2007). Taki rezultat może wynikać z faktu, że w przypadku próby z wyborem zaangażowane są nieco inne procesy. Chociaż zadanie faktycznie jest trudniejsze, to być może właśnie procesy pośredniczące nie wykorzystywane w przypadku prostego czasu reakcji są stosunkowo dobrze zachowane w demencji i umożliwiają kompensację umiejętności deficytowych. Do takich procesów mogą należeć selektywność uwagi czy hamowanie reakcji, które hipotetycznie mogłyby również być zaangażowane w monitoring czasowy.

Według Stussa i Aleksandra (2007) charakterystyczny wzorzec szybkości reakcji w odpowiedzi na zróżnicowane ISI pojawia się u osób z uszkodzeniami bocznej części prawego obszaru kory przedczołowej w wyniku obniżonej zdolności monitorowania wpływającego czasu. Warto zauważyć, iż Vallesi wraz ze współpracownikami (2007) uzyskał analogiczny

profil zaburzeń monitoringu oparty na ISI, lecz przyjmując w metodologii badania znacznie krótsze interwały różnic wynoszące od 0,5 s do 1,5 s. Nie chodzi tutaj zatem wyłącznie o faktyczną długość ISI, ale raczej o pewien wzorzec, którym muszą podążać osoby badane.

Badania Jurkowski i in. (2005) przeprowadzone wśród osób z chorobą Parkinsona sugerują, że przetwarzanie interwałów czasowych (ang. *foreperiod*) wymaga sprawnych szlaków dopaminergicznych w zakresie czynności wolicjonalnych. Podłoże czynności odruchowych jest natomiast dopaminergicznie niezależne. Warto zaznaczyć, iż obszar prawej części kory przedczołowej, wskazywany jako neuroanatomiczny substrat monitoringu jest bogaty w szlaki dopaminergiczne. Zakłada się więc, że prawa część bocznej kory przedczołowej pełni istotną rolę w zakresie przetwarzania informacji temporalnych (Stuss & Alexander, 2007). Jednocześnie w badaniach ukierunkowanych na określenie neuroanatomicznego podłoża szacowania czasu trwania przedziałów czasowych wykazano, że ta z pozoru prosta czynność wymaga koordynacji wielu struktur mózgu, w tym obszarów ciemieniowych, wyspy, czy grzbietowo bocznej kory przedczołowej (Lewis & Miall, 2003). Stąd zaburzenie monitoringu może wiązać się co najwyżej z wybiórczym problemem szacowania czasowego jako modulacji oczekiwań.

Istotnym pytaniem jest jednak, czy faktycznie zaburzenie temporalne może być uznane za przejaw zaburzeń monitoringu? Czy w ogóle można mówić o zaburzeniu temporalnym w przypadku, kiedy interwały pomiędzy bodźcami występują w zadaniu w sposób losowy, a pacjent nie ulega wyuczeniu (Wittmann, 2013). Być może bardziej adekwatnym terminem byłoby monitorowanie w czasie.

6.1.3. Nastawienie na zadanie

(ad. hipotezy H1h, H1i, H1j)

Nie potwierdzono hipotez H1h oraz H1i, w ramach, których spodziewano się trudności z nastawieniem na zadanie również u chorych w normie poznawczej (H1h) i łagodnymi

zaburzeniami poznawczymi (H1i). Potwierdziła się natomiast hipoteza H1j, zakładająca obecność zaburzeń nastawienia na zadanie wśród osób z demencją.

Stuss wraz z zespołem uważali, że nastawienie na zadanie jest szczególnie istotne w przypadku rozpoczynania czynności jeszcze niezautomatyzowanych, a więc wymagających świadomej kontroli poznawczej. W przypadku zaproponowanych zadań eksperymentalnych chodzi o mentalne uporządkowanie schematów polecenia i ustawienie prawidłowej kategorii bodźca, według której podejmowane są decyzje. Obszarem najbardziej neuroanatomicznie specyficznym dla tej umiejętności wydaje się być lewa boczna część kory przedczołowej, przy czym Stuss i Aleksander (2007) nie wykluczał udziału rejonu odpowiedzialnego za energetyzację, czyli górnoprzyśrodkowej części kory przedczołowej. Posługując się w swojej pracy przykładem, sugeruje, że „task setting” jest procesem, który może być przykładowo zaangażowany podczas planowania ślubu. Zakładał więc w zakresie tej zmiennej aspekt związany z planowaniem (Stuss & Alexander, 2007). Co ciekawe, według niektórych badaczy to właśnie zachowane planowanie pozwala chorym z Parkinsonem na sprawne kompensacje podczas wykonywania zadań wymagających wielozadaniowości. Prawdopodobnie, osoby chore są w stanie planować wykonanie zadania w taki sposób, aby rezultat był jak najbardziej optymalny (Koerts i in., 2012). Wynik niniejszego projektu sugeruje, że nastawienie na zadanie jest procesem sprawnie przebiegającym w przypadku chorych w normie poznawczej oraz z MCI. Jedyne grupa osób z demencją prezentuje charakterystyczny wzorec i popełniania większą ilość błędów o typie fałszywych alarmów. Niestety proces ten przestaje być wydajny u chorych z demencją.

Kolejnym wskaźnikiem według Stussa i zespołu korelującym z nastawieniem na zadanie są próby wykorzystujące efekt Stroopa. W tego typu zadaniu należy przyjąć z góry określony schemat reagowania na wybraną cechę bodźca (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Badania Woodward i współpracowników (2002) wykazały, że osoby z chorobą Parkinsona są

w stanie wykonać standardową wersję testu Stroopa tak samo sprawnie jak osoby zdrowe, co według autorów badania oznacza zachowane procesy kontroli uwagowej. Manipulacja testem ujawniła jednak, że w przypadku zadania wymagającego większego zaangażowania uwagi, pogarszają się znacząco (w porównaniu do osób z grupy kontrolnej oraz wyników uzyskanych w wersji standardowej). Uzyskane wyniki zinterpretowano jako ograniczenie zasobów uwagowych z zachowaną kontrolą uwagową. Owa kontrola uwagowa może korespondować zarówno z procesem monitoringu (jako bieżącego procesu kontrolującego jakość wykonywanego działania) jak i nastawieniem na zadanie (z góry określone nastawienie na reakcję na bodziec). W przypadku nastawienia na zadanie, skuteczność procesu może zależeć od stopnia skomplikowania zadania. Kontrola uwagowa w świetle uzyskanych wyników zdaje się być zachowana u osób w normie poznawczej i MCI.

Choć w teorii deficyty uwagowe u osób z chorobą Parkinsona dotyczą głównie uwagi dowolnej, nie wszystkie procesy zdają się być u tych chorych jednakowo pogorszone na różnych etapach choroby. Jest to istotny wniosek, ponieważ w przypadku badań funkcji wykonawczych czy zmiennych uwagowych w przebiegu choroby Parkinsona naukowcy zazwyczaj koncentrują się wyłącznie na chorych bez zaburzeń poznawczych (ze względu na wymóg zachowania homogeniczności grupy). Tymczasem wyniki niniejszego badania, sugerują, że problemy uwagowe i wykonawcze uogólniają się wraz z narastaniem zaburzeń poznawczych. Dodatkowo tylko u części chorych obserwuje się charakterystyczny wzorec energetyzacji. Istotnym pytaniem jest zatem, jakie czynniki odpowiadają za rozwój zaburzenia energetyzacji także wśród osób, u których w badaniu obiektywnym nie obserwuje się trudności poznawczych? Jednocześnie jest to dowód na obecność trudności uwagowo-wykonawczych na każdym etapie choroby, a część z tych problemów może być nieidentyfikowalna za pomocą standardowych procedur neuropsychologicznych.

6.1.4. Procesy uwagowe a wykonawcze w przebiegu choroby Parkinsona

Problemem teoretycznym jest określenie związków pomiędzy funkcjami wykonawczymi a procesami uwagi. Zatem problemem klinicznym jest rozróżnianie zaburzeń uwagi wykonawczej od zaburzeń funkcji wykonawczych. Fernandez-Duque i Posner oraz Stuss wraz z zespołem zakładali wspólny rdzeń obydwu procesów w postaci uwagi wykonawczej (Fernandez-Duque & Posner, 2001; Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). W praktyce klinicznej, w której standardowo nie wykonuje się zadań eksperymentalnych, niezwykle trudnym zadaniem może być rozróżnienie tych procesów bazując wyłącznie na obserwacji i niedoskonałych do pomiarów uwagi kwestionariuszach typu papier-ołówek. Od lat 60. XX wieku podkreśla się rolę płatów czołowych w kreowaniu uwagi dowolnej i zarządzaniu innymi funkcjami (Łuria, 1979). Można założyć, że procesy te są ze sobą nierozzerwalnie związane. Sam Stuss i współpracownicy, co zaskakujące, w niewielkim stopniu podkreślał wykonawczy aspekt przedniego systemu uwagowego (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2007). Tymczasem wyróżnione przez nich wskaźniki mogłyby wchodzić w skład procesów wykonawczych. Przykładowo interakcyjny model funkcji wykonawczych uwzględnia między innymi inicjowanie działania (choć w założeniu tego modelu inicjowanie zależy od sprawności m.in. pamięci prospektywnej, pamięci operacyjnej, czy zdolności metapoznawczych), które odpowiadałoby pomiarom energetyzacji, nastawienie umysłowe zbliżone do nastawienia na zadanie oraz procesy kontroli, w ramach których moglibyśmy wyróżnić monitoring (Jodzio, 2017).

W przypadku, gdyby funkcje wykonawcze były nadrzędnym procesem w stosunku do uwagi, uwaga wykonawcza byłaby w istocie kompetencją funkcji wykonawczych. Według tego podejścia nie miałyby sensu wyróżniać podtypów uwagi wykonawczej, ponieważ owe podtypy zbyt silnie korespondują z innymi zaburzeniami wykonawczymi. Pytanie jednak, czy

procesy badane metodologią ROBBIA w swojej funkcji nie są bliższe funkcjom wykonawczym niż uwagowym.

6.2. Apatia

(ad. hipotezy H2a, H2b, H2c, H2d)

Nie potwierdzono żadnej z hipotez dotyczących apatii. Nasilenie apatii jest podobne wśród wszystkich grup klinicznych, niezależnie od ich funkcjonowania poznawczego (odrzućcie H2a, zakładającej że u osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze obserwuje się wyższe nasilenie objawów apatii w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona plasujących się w normie poznawczej oraz hipotezy H2b - u osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję obserwuje się wyższe nasilenie objawów apatii w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze). Nie obserwuje się także różnic pomiędzy chorymi ze specyficznymi zaburzeniami energetyzacji i bez zaburzeń energetyzacji – nie potwierdzono hipotezy H2c, która zakładała, że wyższe nasilenie objawów apatii u osób z chorobą Parkinsona wiąże się z bardziej nasilonymi zaburzeniami pracy wykonawczego systemu energetyzacji. Odrzućto także hipotezę H2d dotyczącą wyższego nasilenia objawów apatii u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o podtypie wykonawczym.

Apatię uważa się za objaw neuropsychiatryczny, mogący manifestować się w różny sposób – obniżoną inicjatywą działania, ograniczonym zainteresowaniem typowymi aktywnościami, czy zmniejszoną ekspresją emocjonalną i responsywnością (Miller i in., 2021). W niniejszym badaniu apatię mierzono kwestionariuszem „Apathy Scale” zgodnie z metodologią peer rating. Nie ujawniono istotnych różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi w samoocenie a wynikami apatii w ocenie opiekuna, które okazały się być spójne. Mimo wszystko w przypadku badań osób z chorobą Parkinsona z zaburzeniami poznawczymi zaleca się stosować ocenę podwójną, a wyniki samoopisowe traktować ostrożnie. Niekoniecznie

różnice w ocenie mogą wynikać z niedoceniań swoich objawów, lecz przeciwnie, także z ich przecenienia (Sitek i in., 2011; Valentino i in., 2018). W przypadku indywidualnej oceny klinicznej takie rozbieżności mogą przyczynić się do postawienia nieadekwatnego rozpoznania. Ze względu na brak różnic w ocenach, w niniejszym projekcie w kolejnych analizach posługiwano się wyłącznie miarą samoopisową pacjentów.

Deklarowane nasilenie apatii nie różni się pomiędzy poszczególnymi grupami klinicznymi. Wyniki są do siebie bardzo zbliżone. Podobnie Starkstein i współpracownicy (1992) – autorzy skali oryginalnej – nie odnotowali istotnych zależności pomiędzy czasem trwania choroby, nasileniem objawów a apatią. Jest to rezultat niosący ważne implikacje praktyczne. Aktualne założenia kryteriów diagnostycznych apatii w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych nie są klarowne pod względem specyfiki choroby Parkinsona. Kryterium wstępnym jest stwierdzenie demencji, łagodnych zaburzeń poznawczych lub tzw. innych zaburzeń poznawczych (Miller i in., 2021). Tymczasem pacjenci z chorobą Parkinsona świeżo zdiagnozowani mogą długo dobrze funkcjonować poznawczo, a nieliczni pozostaną w normie poznawczej do końca życia. Co prawda u niektórych osób bez zaburzeń poznawczych obserwuje się nieznaczne trudności kognitywne, jeszcze nie klasyfikowane jako jednodomenowe MCI, jednak mogą być one na tyle nieznaczne, że pozostaną nieodnotowane w opinii neuropsychologicznej. Ponadto uzależnienie apatii od kryterium zaburzeń poznawczych powoduje konieczność wykonania badania neuropsychologicznego (jako standardowej procedury) w przypadku podejrzenia apatii u chorego z Parkinsonem. Zdecydowanie niewystarczające zdaje się być także oparcie diagnostyki na testach przesiewowych, zwłaszcza nieadekwatnego testu MMSE (Mamikonyan i in., 2009) – często praktykowane przez lekarzy. Warto również zaznaczyć, że pacjent może zgłaszać obniżenie funkcji poznawczych (tzw. subiektywne skargi poznawcze) jeszcze nie obserwowane w badaniu ilościowym (np. ze względu na znaczną rezerwę poznawczą z racji swojego

wykształcenia) (Purri i in., 2020). Tacy chorzy faktycznie są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych na przestrzeni lat, w porównaniu do pacjentów nie skarżących się. Podsumowując, kryterium obecności zaburzeń poznawczych jako wstępnego warunku diagnozy apatii w chorobie Parkinsona jest niejasne i może prowokować błędy o typie fałszywie negatywnych rozpoznań. Stąd proponuje się zmianę, uogólnienie warunku wstępnego do potwierdzenia diagnozy choroby Parkinsona – bez brania pod uwagę statusu poznawczego chorego.

Wyższe nasilenie objawów apatii wiązało się ze znacznym nasileniem objawów depresji. Współczynnik korelacji wskazuje jednak na umiarkowane związki pomiędzy tymi zmiennymi. Jest to wynik, którego należało się spodziewać z dwóch powodów. Po pierwsze, jak wspomniano w rozdziale teoretycznym, udowodniono, że Geriatryczna Skala Depresji zawiera trzy pytania, które są rzetelną i trafną miarą apatii. GDS nie jest więc narzędziem mierzącym wyłącznie depresję (Lanctôt i in., 2023). Kwestionariusz pomiaru apatii również jest niedoskonały – tj. nie różnicuje podtypów apatii. Po drugie, ze względu na wysokie rozpowszechnienie obu zaburzeń wśród osób z chorobą Parkinsona, naturalne jest ich współwystępowanie u części pacjentów. Chociaż apatia jest objawem niezależnym, według autorki pracy rozróżnienie symptomów depresji i apatii przez samego chorego (nawet za pomocą gotowych, ukierunkowujących kwestionariuszy) może być trudne i wymagać sporo osobistego wglądu w mechanizmy objawów. Można także przypuszczać, że nasilone objawy apatii (przykładowo trudność zmotywowania się do podejmowania nawet przyjemnej dla pacjenta aktywności) mogą być wtórną przyczyną znaczącego obniżenia nastroju. W takim wypadku osoba chora byłaby w stanie tworzyć plany działania i deklarowała chęć ich podjęcia, ale nie byłaby w stanie wykonawczo ich zainicjować. Warto także zauważyć, że klinicznie trudno jest określić faktyczne zainteresowanie chorego otoczeniem i aktywnościami życia codziennego. Obniżona inicjatywa (jako aspekt wykonawczy) może być interpretowana jako

przejaw braku zainteresowania, tymczasem motywacja wewnętrzna pacjenta niekoniecznie musi być osłabiona – w tym wypadku istotne byłoby deklaratywne badanie pacjenta. Obserwacja przez osobę postronną może nie przynieść jasnej odpowiedzi na temat głównego źródła problemu.

W pracy poświęconej psychometrycznym właściwościom skali apatii, autorzy oryginalnej wersji odnotowali istotne związki pomiędzy nasileniem objawów apatii a wykonaniem zadań pod presją czasową – w tym zadaniu fluencji słownej (Starkstein i in., 1992). Wyższej apatii towarzyszyła więc znacząca bradyfrenia. W niniejszym badaniu również obserwuje się istotne związki pomiędzy apatią a czasami reakcji uzyskanymi w próbie 1 i 2 – im wyższe czasy reakcji tym wyższe nasilenie apatii. Co ciekawe, podobnych zależności nie odnotowano w zadaniach ze wskazówką (próba 3 i 4). Jest to analogiczny profil do wzorca uzyskanego przez grupę chorych w normie poznawczej w zakresie tempa reakcji – w porównaniu do osób zdrowych reagowali istotnie wolniej w próbach bez wskazówki. Wydaje się zatem, że te dwa zadania mogą mierzyć specyficzne zmienne, które częściowo uwikłane są w mechanizmy apatii. W zadaniach bez wskazówki wymagano aktywnego procesu przygotowawczego i samodzielnego zainicjowania reakcji w różnym tempie. Być może, zgodnie z sugestią zespołu Stussa, apatia wiąże się z ograniczoną zdolnością inicjowania reakcji, która stanowi problem wykonawczy, a nawet mała podpowiedź, bodziec wywołujący działanie jest w stanie poprawić tempo inicjowania i zapoczątkować zdezaktywowane procesy (Stuss i in., 2005; Stuss & Alexander, 2000, 2007). Również według Jodzio (Jodzio, 2017) proces zaburzonego inicjowania działania nie dotyczy samego tworzenia planu działania, ale problematycznej realizacji pierwotnego zamierzenia. Osoba z uszkodzeniami płatów czołowych może więc mieć ustalony sposób działania (w tym sprawne nastawienie na zadanie). Co istotne, nie zaobserwowano związku pomiędzy profilem specyficznym dla zaburzeń energetyzacji (czyli utracie zdolności korzystania ze wskazówki w zadaniu z 3

sekundowym opóźnieniem) a apatią, co może sugerować, że spośród dwóch zmiennych, które określa się jako składowe wykonawczego systemu energetyzacji, tj. zaburzenia inicjowania reakcji i trudności w podtrzymywaniu gotowości wykonania reakcji, istotny jest tylko pierwszy czynnik – tempo rozpoczynania reakcji.

6.3. Anozognozja

(ad. hipotezy H3a, H3b, H3c, H3d, H3e)

Nie potwierdzono hipotezy H3a zakładającej, że osoby z chorobą Parkinsona pozostające w normie poznawczej mają mniejsze nasilenie anozognozji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze ani jednoznacznie nie potwierdzono hipotezy H3b, dotyczącej wyższego nasilenia anozognozji wśród osób z demencją w porównaniu do chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Choć obserwowano nieznaczne tendencje do nasilania się zaburzeń u osób z otępieniem, rezultaty te nie uzyskały statusu wyników istotnych statystycznie – prawdopodobnie ze względu na niewielką liczebność próby. Nie potwierdzono również hipotezy H3c, zakładającej, że wyższe wyniki apatii przewidują wyższe wyniki anozognozji. Trafne okazały się być założenia składające się na hipotezę H3d sugerujące, że im wyższe nasilenie objawów anozognozji, tym niższe nasilenie depresji u osób z chorobą Parkinsona, gdyż anozognozja ujemnie korelowała z depresją. Hipoteza H3e zakładająca, że osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie frontalnym mają wyższe nasilenie anozognozji w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano łagodne zaburzenia poznawcze o podtypie innym niż wykonawczym, również nie uzyskała jednoznacznego potwierdzenia. Choć osoby z zaburzeniami wykonawczymi wydawały się nie doceniać swoich objawów poznawczych, wynik ten (prawdopodobnie ze względu na niewielką liczebność próby) okazał się nie być istotny statystycznie.

W projekcie uwzględniono pomiar typu peer rating w zakresie deklaratywnej oceny nasilenia zaburzeń funkcji wykonawczych. Choć nie ujawniono istotnych różnic pomiędzy grupami klinicznymi w zakresie rozbieżności wyników w samoopisie i ocenie opiekuna (prawdopodobnie ze względu na niewielką liczebność grupy osób z demencją), obserwuje się tendencję do niedoceniań własnych trudności wśród osób z PDD. Jest to wynik spójny z założeniami, gdyż można spodziewać się nasilania objawów anozognozji wraz z postępem zaburzeń poznawczych. W przypadku innych chorób neurodegeneracyjnych otępienie jest głównym i często jednym z pierwszych rozpoznawalnych objawów, dlatego obniżenia wglądu należy spodziewać się już na wczesnych etapach choroby. Inaczej jest w przypadku choroby Parkinsona. Anozognozja może, ale nie musi się pojawić w przypadku konkretnego chorego, a samoświadomość może być względnie dobrze zachowana nawet u chorych ze znaczącymi trudnościami poznawczymi (proporcjonalnie lepiej niż na wczesnych etapach choroby Alzheimera). Brak istotności różnic pomiędzy chorymi z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi z podtypem wykonawczym i podtypem inny niż wykonawczy pomimo obserwowanej tendencji pierwszej grupy do niedoceniań objawów, a drugiej grupy do ich przeceniania również po części może wynikać z niewielkiej liczebności grupy. W innych badaniach także podkreśla się związki poznawczych zaburzeń frontalnych i obniżenia wglądu (Yoo i in., 2020). Chociaż dokładne podłoże tego zjawiska nie zostało poznane, funkcje wykonawcze to prawdopodobnie tylko jeden z wielu czynników prowadzący do obniżenia wglądu. W literaturze przedmiotu sugeruje się, że do innych zmiennych mogących przyczynić się do anozognozji należą: kodowanie pamięciowe (w tym aktualizowanie wspomnień), zaburzenia komparatora czy metapoznania, przy czym zaburzenia metapoznania mogą raczej definitywnie tłumaczyć naturę anozognozji (Starkstein, 2014). Być może to właśnie zaburzenia pamięciowe tłumaczą ograniczony wgląd na wczesnych etapach otępienia o typie

Alzheimerowskim i wyjaśniają dość dobrze zachowaną samoświadomość wśród pacjentów z chorobą Parkinsona, w przypadku której zaburzenia pamięciowe nie występują tak często.

Anozognozja negatywnie koreluje z depresją, co jest spójne z wynikami publikowanymi w pracach innych badaczy (Levy i in., 1998; Yoo i in., 2020). Chociaż związek ma umiarkowaną siłę, być może wskazuje na ważną rolę „czynnika poznawczego” w kontekście rozwoju zaburzeń depresyjnych. Można przyjąć, że ocena poznawcza, analogicznie jak w teorii Lazarusa i Folkman (Lazarus & Folkman, 1984) jest jedną z głównych przyczyn depresji egzogennej. Anozognozja jako zaburzenie metapoznawcze może uniemożliwić dokonania adekwatnej oceny sytuacji ze względu na niedoceniając objawów chorobowych i patologiczną pozytywność. W efekcie osoby z obniżonym wglądem mogą prezentować mniejsze nasilenie objawów depresyjnych.

6.4. Funkcjonowanie opiekunów

(ad. hipotezy H4a, H4b, H4c, H4d, H4e, H4f, H4g, H4h, H4i, H4j, H4k, H4l)

Nie potwierdzono hipotez zakładających wyższe poczucie obciążenia (H4a) z niższą jakością życia opiekunów osób z nasilonymi zaburzeniami energetyzacji (H4b). Zaobserwowano jedynie związki pomiędzy obciążeniem opiekunów, a ogólnym spowolnieniem ruchowym osób chorych. Nie potwierdzono również zależności pomiędzy wydajnością innych procesów przedniego systemu uwagowego osób z Parkinsonem (monitoringu – H4c i H4d) i nastawienia na zadanie – H4e i H4f)) a kolejno poczuciem obciążenia i niższą jakością życia opiekunów. Natomiast wyższe nasilenie apatii przewidywało wyższe poczucie obciążenia oraz niższą jakość życia osób bliskich (przyjęto hipotezy H4g i H4h). Anozognozja chorych, zgodnie z przewidywaniami przyczyniała się do poczucia obciążenia opiekunów (potwierdzenie H4i), ale wbrew założeniom nie wpływała na jakość życia chorych (odrzućcie H4j). Natomiast nasilenie zaburzeń ruchowych (mierzonych skalą

UPDRS) wiązało się z wyższym poczuciem obciążenia i niższą jakością opiekunów (potwierdzenie hipotez H4k i H4l).

W literaturze przedmiotu analizuje się różne typy predyktorów poczucia obciążenia opiekunów. Dość rzadko jednak brane są pod uwagę obiektywne wskaźniki funkcjonowania samych osób chorych – zapewne ze względu na dużo bardziej kosztowny i wymagający metodologicznie plan badań.

W niniejszym projekcie wyższe poczucie obciążenia korelowało z niższą jakością życia. Jest to wynik spójny z rezultatami uzyskanymi w innych badaniach (Jafari i in., 2018). Zazwyczaj uważa się, że znaczące poczucie obciążenia wtórnie obniża jakość życia, choć taki związek przyczynowo skutkowy trudno jednoznacznie udowodnić w badaniach korelacyjnych.

Poczucie obciążenia może być wypadkową wielu czynników. W pracy przeanalizowano wpływ czynników związanych ze stanem zdrowia podopiecznego, w tym konsekwencje zaburzeń pracy płatów czołowych dla funkcjonowania opiekuna. Zaobserwowano, że wyższe nasilenie objawów choroby (mierzone skalą UPDRS) wiąże się z wyższym poczuciem obciążenia. Najsilniejszy związek odnotowano pomiędzy poczuciem obciążenia opiekunów a stopniem deklarowanych trudności w zakresie aspektów życia codziennego wymagających sprawności ruchowej (np. problemy z mową, spożywaniem posiłków czy ubieraniem się). Powyższy wynik nie wydaje się zaskakujący, ponieważ ograniczona samodzielność jest wymiernym wskaźnikiem wsparcia, które musi udzielić opiekun. Odnotowano także, że wyższe poczucie obciążenia opiekunów wiąże się z obniżoną sprawnością ruchową chorego (ocenianą podczas badania neurologicznego). Natomiast powikłania ruchowe nie przekładają się na funkcjonowanie opiekunów. Chociaż sumaryczny wskaźnik zażywanej dziennej dawki lewodopy (LEDD) teoretycznie odzwierciedla poziom zaburzeń ruchowych chorych, nie zaobserwowano związków pomiędzy LEDD, jakością życia oraz obciążeniem opiekunów. Zdecydowanie bardziej trafną miarą w przewidywaniu

funkcjonowania opiekunów okazał się wynik UPDRS. Przypuszcza się, że może to wynikać z wieloaspektowości kwestionariusza UPDRS, którego celem jest ocena zarówno objawów ruchowych jak i poza ruchowych. LEDD tymczasem koncentruje się wyłącznie i pośrednio na aspektach motorycznych. Nie jest więc miarą wysoce ekologiczną. Aczkolwiek jest to rezultat niespójny z wynikami uzyskanymi przez Leroi i współpracowników (2012), którzy wskazywali na LEDD jako kluczową zmienną przewidującą poczucie obciążenia opiekunów. Spore różnice w rodzaju istotnych predyktorów pomiędzy projektami/badaniami/publikacjami mogą wynikać z charakteru badanej populacji, kwestii międzykulturowych lub po prostu odzwierciedlać trudny do zgeneralizowania indywidualizm w zakresie tych czynników. Być może, w przypadku choroby Parkinsona trudno mówić o jednoznacznym wzorcu zmiennych obciążających ze względu na zmienność objawów chorobowych, które, tak jak każdy potencjalny stresor, dodatkowo podlegają osobistej ocenie opiekuna uwzględniającej sytuację osobistą, materialną, zawodową i zasoby psychologiczne (Lazarus & Folkman, 1984).

Oprócz tego wyniki badania wskazują, że poczucie obciążenia wiązało się z ogólnym spowolnieniem psychoruchowym, którego rzetelną miarą jest pomiar prostego czasu reakcji. Nie korelowało jednak z tempem wykonania pozostałych zadań angażujących w różnym zakresie przedni system uwagi. Według wiedzy autorki do tej pory nie przeprowadzono podobnych badań. Funkcjonowanie poznawcze chorych w kontekście poczucia obciążenia opiekunów było weryfikowane rzadko, i jeśli już, to za pomocą klasycznych testów neuropsychologicznych (Kudlicka i in., 2011; Leroi, McDonald, i in., 2012). Natomiast nasilenie objawów choroby badane za pomocą skali UPDRS uwzględniało zawsze większą liczbę zmiennych, bez wyodrębnienia wyłącznie spowolnienia psychoruchowego (Klietz i in., 2020; Shin, i in., 2012). Brak związków pomiędzy pozostałymi próbami a funkcjonowaniem opiekunów może zatem sugerować istotniejszą rolę bradykinezji niż zaburzeń procesów uwagowych w rozwoju poczucia obciążenia.

Zgodnie z założeniami, wyższe nasilenie objawów apatii wiązało się z wyższym obciążeniem i niższą jakością życia opiekunów. Jest to wynik zgodny z rezultatami otrzymanymi w badaniach innych autorów (Leroi i in., 2012). Warto dodać, że pomiar apatii został uwierzytelniony przez pomiar o typie peer-rating. Apatia może być zjawiskiem nie do końca zrozumiałym dla opiekunów, którzy nie zawsze otrzymują wsparcie w postaci zajęć psychoedukacyjnych. Stąd też takie zajęcia często okazują się być skuteczne w zakresie minimalizacji obciążenia (Navarta-Sánchez i in., 2020). W ocenie bliskich osób z rodziny apatia może być przejawem lenistwa chorego, które należy przezwyciężyć wewnętrzną mobilizacją. Natomiast niska skuteczność zachęt do działania może być przyczyną frustracji, zarówno chorego jak i opiekunów. Dodatkowo wykazano, że apatia wiąże się z obniżeniem aktywności życia codziennego (Laatu i in., 2013). Przekłada się więc bezpośrednio na zubożenie ilości podejmowanych działań. W zakresie wybranych czynności chory może wymagać bezpośredniego wsparcia bliskiej osoby, np. podczas ubierania się.

Ostatnim predyktorem poczucia obciążenia okazał się być stopień nasilenia anozognozji. Podobne rezultaty uzyskano w badaniach o analogicznej tematyce, nie tylko wśród opiekunów osób z chorobą Parkinsona (Conde-Sala i in., 2014; Kelleher i in., 2016). Ograniczony wgląd może prowadzić do podejmowania nieadekwatnych czynności, które niekoniecznie powinny być wykonywane przez chorą osobę (np. jazda samochodem pomimo znacząco zredukowanego czasu reakcji w odpowiedzi na ewentualne zdarzenia drogowe). Może również wiązać się z odmową regularnego przyjmowania leków czy uczęszczania na wizyty kontrolne. Anozognozę uznaje się za jeden z najważniejszych i wczesnych objawów otępienia o typie alzheimerowskim. Wykazano, że poczucie obciążenia w tym przypadku może być generowane przez obiektywnie większą liczbę godzin spędzaną wraz z chorym. Anozognozja generuje także wyższe obciążenie finansowe (spowodowane np. znaczną

potrzebą kontroli chorego), a także wymaga większego wsparcia i zaangażowania opiekuna (Turró-Garriga i in., 2013).

Warto zauważyć, że opisane wyżej predyktory dużo silniej korelują z poczuciem obciążenia opiekunów niż jakością ich życia. Przykładowo w ogóle nie obserwuje się zależności pomiędzy nasileniem anozognozji a dobrostanem opiekunów. Jest to prawdopodobnie wynikiem tego, iż poczucie obciążenia jest miarą dedykowaną do oceny zmęczenia sprawowaną funkcją opiekuna. Tymczasem zjawisko jakości życia jest dużo bardziej ogólne, a jego wynik stanowi wypadkową wielu nieuwzględnianych w badaniach koncentrujących się na poczuciu obciążenia zmiennych. Znaczne poczucie obciążenia (generowane przez różne czynniki powiązane z chorobą podopiecznego) może zatem, ale nie musi, negatywnie wpływać na jakość życia konkretnego opiekuna.

6.5. Mocne strony badania

Warto podkreślić, że projekt został przeprowadzony zgodnie ze standardami badań klinicznych i dobrą praktyką kliniczną DPK (Good Clinical Practice, GCP) opracowaną przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji (International Conference on Harmonisation, ICH) w 1996 roku. Ponieważ w badaniach klinicznych najważniejsze jest bezpieczeństwo uczestnika badania, to w projekcie skoncentrowano się na zabezpieczeniu jego praw i dobrostanu. Po pierwsze, projekt został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Etyki funkcjonującą w obrębie instytucji. Po drugie, wśród dokumentów tworzonych przed rozpoczęciem badania stworzono m.in. protokół badania, formularz świadomej zgody na udział w badaniu, wnioski do komisji etyki czy plan analizy statystycznej. W trakcie projektu dbano o zapewnienie jakości jego realizacji poprzez systematyczne działania mające na celu zagwarantowanie, że projekt jest realizowany zgodnie z wytycznymi dotyczącymi uzyskiwania danych, ich dokumentacji i raportowania.

Mocną stroną badania jest zaangażowanie grupy kontrolnej (osoby bez diagnozy idiopatycznej choroby Parkinsona), a także dokonanie porównań pomiędzy osobami z grupy klinicznej (z diagnozą idiopatycznej choroby Parkinsona) o różnych zasobach poznawczych, co daje wgląd w dynamikę zmian na różnych etapach choroby. Dzięki temu zabiegowi, porównywane grupy są homogeniczne, a wnioskowanie znacznie bardziej rzetelne. Podział pacjentów przeprowadzono w zespole dwuosobowym w celu zminimalizowania ryzyko błędów stroniczości.

Biorąc pod uwagę kryteria doboru do grupy, to wstępne badanie neurologiczne uwiarygadniało diagnozę pacjentów i pozwalało uwzględnić zmienne typowo neurologiczne takie jak wyniki uzyskane w kwestionariuszu UPDRS oraz skali Hoehn-Yara, co dawało dokładny obraz na temat motorycznego funkcjonowania osoby badanej. Kolejną mocną stroną jest wykorzystanie metodologii pomiarów czasów reakcji, która pozwala na zróżnicowanie konkretnych procesów uwagowych. Sam pomiar był dostosowany do pacjentów z nawet bardzo nasilonymi problemami ruchowymi.

W projekcie zastosowano nietypowy zestaw zmiennych, które zazwyczaj analizowane są w izolacji od innych objawów (apatia, anozognozja, zaburzenia uwagowe lub wykonawcze). Takie podejście pozwala odkrywać wzajemne zależności pomiędzy powyższymi zjawiskami.

Na koniec, należy podkreślić wysoki wskaźnik osób biorących udział w badaniu. Spośród 123 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona zrekrutowanych na przestrzeni trzech lat do grupy klinicznej podczas badania neurologicznego, ostatecznie do zbiorczych analiz wzięto pod uwagę 96 osób. Zaledwie 21,13% osób nie zdecydowało się kolejny krok badania. Ponadto każda osoba badana otrzymywała informację zwrotną z badania neuropsychologicznego w postaci opinii. Jeżeli na wizycie lekarskiej okazywało się, że dobór lub dawkowanie leków wymaga zmiany, pacjent otrzymywał nowe rekomendacje. Zdarzało się, że badanie psychologiczne ujawniało zaburzenia depresyjne pacjenta. W takich

przypadkach w opinii zalecano konsultacje psychiatryczną lub dodatkową konsultację neurologiczną.

6.6. Ograniczenia badania

Choroba Parkinsona, choć jest doskonałym punktem wyjścia do badania mechanizmów związanych z procesami uwagi i funkcji wykonawczych, jest jednocześnie bardzo wymagająca. Wiąże się to z heterogenicznością objawów, które mogą wpływać na uzyskane wyniki, a ostatecznie ich interpretację. Wielość zmiennych, według których można w przebiegu tego schorzenia charakteryzować pacjentów sprawia, że trudno jest (lub jest niemożliwe) kontrolować je wszystkie w konkretnym badaniu. Do czynników, które mogą mieć znaczenie w kontekście mechanizmów chorobowych oraz sposobów ujawniania się objawów należą między innymi: stronność objawów (lewa vs prawa strona), typ choroby (dominujące drżenie vs sztywność), funkcjonowanie poznawcze, choroby współwystępujące, skłonność do uzależnień, zespół zaburzeń kontroli impulsów, początek ujawnienia się objawów (wczesny vs późny) itd. Podobnie jak w przypadku innych projektów, ograniczeniem niniejszego badania będzie skoncentrowanie się na wybranych aspektach choroby z częściową kontrolą lub pominięciem innych czynników.

Kolejnym ograniczeniem jest większy odsetek osób z wysokim wykształceniem w grupie porównawczej w zestawieniu z grupą osób z demencją. Chorzy z demencją mieli niższe wykształcenie od pozostałych grup klinicznych. Z jednej strony zdrowymi ochotnikami są statycznie najczęściej wysoko wykształcone kobiety, z drugiej strony istotnie niższe wykształcenie osób z demencją może prowokować pytanie, czy nie jest to wynik nieprzypadkowy. Wiele artykułów naukowych poświęcono roli tzw. rezerwy poznawczej w rozwoju chorób demencyjnych. Przykładowo, osoby, które w wolnym czasie chętnie angażują się w rozrywkę wymagającą intelektualnie, w wieku podeszłym są mniej narażone

na otępienie (Yates i in., 2016). W systematycznym przeglądzie i metaanalizie wykazano związek pomiędzy niższym wykształceniem i wyższym prawdopodobieństwem zachorowania na demencję (Caamaño-Isorna i in., 2006). Być może z tego powodu uzyskanie podobnego poziomu edukacji we wszystkich badanych grupach okazało się niezwykle trudne. Jednocześnie należy zaznaczyć, że poziom wykształcenia faktycznie mógł implikować słabsze rezultaty w przeprowadzanych testach, choć samo badanie neuropsychologiczne jest skonstruowane w taki sposób, aby osoby o różnym poziomie wykształcenia były w stanie bez problemu sobie poradzić.

Pomiar nastawienia na zadanie wyłącznie za pomocą czterech prób z baterii testów ROBBIA może mieć niewystarczającą rzetelność. W oryginalnej metodologii był wzbogacony o zadania z zakresu koncentracji, natomiast w niniejszym projekcie był mierzony wyłącznie w zakresie 4 prób czasów reakcji, co stanowi ograniczenie wnioskowania.

Grupa osób z demencją powinna być liczniejsza. Najbardziej optymalnie by było, gdyby liczebność w poszczególnych grupach była do siebie zbliżona. Tymczasem najbardziej skorzy do badania są chorzy w normie poznawczej z wyższym wykształceniem. Wyrównanie liczebności mogłoby więc spowodować znaczące wydłużenie czasu trwania całego projektu.

Zastosowany kwestionariusz apatii jest jednowymiarowy i nie uwzględnia podtypów tego zjawiska. W międzyczasie międzynarodowy panel ds. apatii zaproponował uszczegółowione kryteria diagnostyczne, co sprawia, że sposób pomiaru, mimo znacznej popularności tego typu kwestionariuszy w badaniach, po części się zdezaktualizował.

Deklaratywny pomiar anozognozji również nie jest wolny od wad. Opiekun oceniający chorego musi go dobrze znać (najlepiej zamieszkiwać to samo gospodarstwo domowe) oraz uważnie obserwować podczas wykonywania codziennych czynności. Adekwatna ocena chorego wymaga również umiejętności trafnego wyciągania związków. W samoocenę natomiast uwikłane są zmienne osobowościowe (np. perfekcjonizm).

Metodologia ROBBIA jest mało ekologiczna. Choć jej zaletą jest możliwość rozróżnienia konkretnych procesów, trudno wnioskować, jak rzeczywiście uzyskane w eksperymencie wyniki przekładają się na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Należy również zaznaczyć, iż wyniki ogólnej sumy błędów oraz błędów fałszywie pozytywnych ściśle ze sobą korelują, co utrudnia interpretację konkretnego procesu.

Procedura kwalifikacji pacjentów do grup klinicznych na podstawie funkcjonowania poznawczego pacjenta może być obciążona ryzykiem popełnienia błędu diagnostycznego i dokonania nieodpowiedniej kategoryzacji.

Ograniczeniem w badaniu opiekunów mógł być wymóg osobistego uczestnictwa wraz z podopiecznym. Chorzy byli zapraszani na badanie wraz z „bliskimi osobami z rodziny”. W rozmowie telefonicznej nie używano sformułowania opiekun, by osoby wysoko funkcjonujące nie czuły się urażone. W związku z tym chorzy czasami podczas badania towarzyszyły osoby zmotoryzowane (najczęściej syn/córka), które mogły pomóc im dostać się na miejsce badania, a nie faktyczny najbliższy i potencjalnie najbardziej obciążony opiekun.

6.7. Główne wnioski

Nawiązując do postawionych w badaniu celów, można stwierdzić, że dynamika zaburzeń przedniego systemu uwagowego wśród chorych z Parkinsonem z różnymi zasobami poznawczymi jest zależna od konkretnego procesu uwagowego. Problemy z energetyzacją występują powszechnie u chorych niezależnie od statusu ich funkcjonowania poznawczego. Wydaje się zatem, że jest to proces najbardziej podatny na deteriorację w toku trwania choroby. Tymczasem trudności z monitoringiem i nastawieniem na zadanie obserwowane są dopiero w przypadku lekkiej demencji. Rezultaty weryfikujące wzajemne zależności pomiędzy zaburzeniami energetyzacji a nasileniem apatii mogą sugerować związki zaburzeń inicjowania i apatii, aczkolwiek aspekt ten wymaga dalszej eksploracji z wykorzystaniem różnorodnej

metodologii badań. Jednocześnie nie obserwuje się różnic w zakresie nasilenia apatii w zależności od poziomu funkcjonowania poznawczego chorego. Osoby z zaburzeniami wykonawczymi wykazują tendencję do bardziej ograniczonego wglądu w swoje trudności wykonawcze. Obserwuje się istotne zależności pomiędzy nasileniem poczucia obciążenia opiekuna a spowolnieniem psychoruchowym, apatią i anozognozą chorego. Jednocześnie wyższe poczucie obciążenia nie gwarantuje spadku jakości życia takiego opiekuna.

6.8. Dalsze kierunki badań

Proponuje się kontynuację badań nad zjawiskiem apatii za pomocą metody próbkowania doświadczeń, uwzględniając trzy wymiary zaproponowane w najnowszych kryteriach diagnostycznych (Miller i in., 2021). Istotne jest czy podtyp z zaburzeniami inicjatywy faktycznie będzie wiązał się z ze znacznym spowolnieniem reakcji, którego faktyczną przyczyną byłoby zaproponowane przez Stussa ograniczenie inicjowania reakcji. W tym celu warto rozszerzyć badaną grupę o różne rozpoznania kliniczne, w ramach których występuje apatia, a także zastanowić się nad ewentualną diagnozą apatii w przebiegu chorób psychiatrycznych. Chociaż nowe kryteria nie wykluczają współwystępowania apatii i chorób psychiatrycznych (np. depresji i apatii), z góry zakłada się, że apatia nie może zostać rozpoznana w przypadku braku zaburzeń poznawczych.

Proponuje się dalszą eksplorację czynników wiążących się z zaburzeniami energetyzacji wśród osób z chorobą Parkinsona w normie poznawczej, czego wynikiem miałyby być ustalenie markerów tych zaburzeń klinicznie obserwowalne.

Warto kontynuować badania nad samą metodologią ROBBIA, ponieważ wciąż istnieją pewne niejasności interpretacyjne, przykładowo w kontekście zaburzeń monitorowania jako zaburzenia temporalnego. Warto także zastanowić się nad samą terminologią w kontekście teorii funkcji wykonawczych.

Badania dotyczące anozognozji warto wzbogacić o pomiary eksperymentalne. Przykładowo zestawień obiektywne wyniki z konkretnego zadania (np. angażującego funkcje wykonawcze) z samooceną poziomu wykonania tej próby dokonanej przez chorego.

Łuria zwracał uwagę na możliwość paradoksalnego i patologicznego wzmocnienia odruchu orientacyjnego u osób z uszkodzeniami płata czołowego. Nie zakładał więc efektu sufitu w zakresie uwagi, ale optimum dla każdego z procesów oraz możliwość wystąpienia patologii w wyniku procesów kompensacyjnych (Łuria, 1979). Ten punkt widzenia wydaje się interesujący w kontekście funkcjonowania przedniego systemu uwagowego. Można zadać pytanie, czy procesy, które się na niego składają, w wybranych przypadkach mogą przyjmować nadaktywną, patologiczną postać. Przykładowo zbyt aktywny proces nastawienia na zadanie mógłby prowadzić do zaburzeń kierowania uwagi (usztynienia) generując skłonność do obsesyjnego skupienia na wybranym typie bodźca.

Chociaż do tej pory opisano szereg zależności pomiędzy deficytami uwagi a zaburzeniami psychiatrycznymi, temat ten nadal wymaga eksploracji. Skoro wiele zaburzeń i chorób psychicznych wiąże się z problematyczną pracą płatów czołowych, być może badania neuropsychologiczne, ukierunkowane na wyjaśnienia funkcjonalne mogłyby stanowić istotne ogniwo w szeregu badań, których celem jest zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw tych zaburzeń. Wykonawcza teoria energetyzacji zdaje się mieć znaczny potencjał w badaniach psychiatrycznych.

Literatura

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Karlsen, K., Lim, N. G., & Tandberg, E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 14*(10), 866–874.
- Aich, S., Youn, J., Chakraborty, S., Pradhan, P. M., Park, J., Park, S., & Park, J. (2020). A Supervised Machine Learning Approach to Detect the On/Off State in Parkinson's Disease Using Wearable Based Gait Signals. *Diagnostics, 10*(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060421>
- Albiński, R., Kleszczewska-Albińska, A., & Bedyńska, S. (2011). Geriatryczna Skala Depresji (GDS). Trafność i rzetelność różnych wersji tego narzędzia -- przegląd badań: Geriatrische Depressionsskala (GDS): Reliabilität und Validität unterschiedlicher Versionen des Instruments -- Studienübersicht. *Geriatric Depression Scale (GDS). Validity and reliability of different versions of the scale -- review., 45*(4), 555–562.
- Alexander, M. P., & Stuss, D. T. (2000). Disorders of Frontal Lobe Functioning. *Seminars in Neurology, 20*(4), 427–438. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13175>
- Alivisatos, B., & Milner, B. (1989). Effects of frontal or temporal lobectomy on the use of advance information in a choice reaction time task. *Neuropsychologia, 27*(4), 495–503. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90054-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90054-7)
- Allegri, R. F., Sarasola, D., Serrano, C. M., Taragano, F. E., Arizaga, R. L., Butman, J., & Loñ, L. (2006). Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2*(1), 105–110. <https://doi.org/10.2147/ndt.s12160165>
- Alves, G. S., Casali, M. E., Veras, A. B., Carrilho, C. G., Bruno Costa, E., Rodrigues, V. M., & Dourado, M. C. N. (2020). A Systematic Review of Home-Setting Psychoeducation Interventions for Behavioral Changes in Dementia: Some Lessons for the COVID-19

- Pandemic and Post-Pandemic Assistance. *Frontiers in Psychiatry*, 11.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.577871>
- Amboni, M., Cozzolino, A., Longo, K., Picillo, M., & Barone, P. (2008). Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(3), 395–400. <https://doi.org/10.1002/mds.21850>
- Antonovsky, A. (1993). The structure and properties of the sense of coherence scale. *Social Science & Medicine*, 36(6), 725–733. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(93\)90033-Z](https://doi.org/10.1016/0277-9536(93)90033-Z)
- Ardila, A. (1999). A neuropsychological approach to intelligence. *Neuropsychology Review*, 9(3), 117–136. <https://doi.org/10.1023/a:1021674303922>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Assogna, F., Cravello, L., Orfei, M. D., Cellupica, N., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). Alexithymia in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*, 28, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.021>
- Bandura, A. (2001). Social Cognitive Theory: An Agentic Perspective. *Annual Review of Psychology*, 52(1), 1–26. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.1>
- Baños, J. H., & Martin, R. C. (2002). California Verbal Learning Test-Second Edition: D. Delis, J. Kramer, E. Kaplan, B. Ober. San Antonio, TX. The Psychological Corporation, 2000. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(5), 509–512. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(01\)00125-1](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00125-1)
- Barczak, A., & Hintze, B. (2022). Early diagnosis of behavioral variant of frontotemporal dementia – a clinical perspective. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia/Neuropsychiatry and Neuropsychology*, 17(1), 16–23. <https://doi.org/10.5114/nan.2022.117952>

- Barnes, J., & David, A. S. (2001). Visual hallucinations in Parkinson's disease: A review and phenomenological survey. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(6), 727–733. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.6.727>
- Basavaraju, R., Feng, X., France, J., Huey, E. D., & Provenzano, F. A. (2022). Depression Is Associated With Preserved Cortical Thickness Relative to Apathy in Frontotemporal Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 35(1), 78–88. <https://doi.org/10.1177/0891988720964258>
- Bath, P. A., & Deeg, D. (2005). Social engagement and health outcomes among older people: Introduction to a special section. *European Journal of Ageing*, 2(1), 24–30. <https://doi.org/10.1007/s10433-005-0019-4>
- Battistoni, E., Stein, T., & Peelen, M. V. (2017). Preparatory attention in visual cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1396(1), 92–107. <https://doi.org/10.1111/nyas.13320>
- Beijers, L., Wardenaar, K. J., van Loo, H. M., & Schoevers, R. A. (2019). Data-driven biological subtypes of depression: Systematic review of biological approaches to depression subtyping. *Molecular Psychiatry*, 24(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0385-5>
- Benoit, M., & Robert, P. H. (2011). Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1–2), 58–60. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.006>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131–2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>

- Berman, K., Brodaty, H., Withall, A., & Seeher, K. (2012). Pharmacologic Treatment of Apathy in Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(2), 104–122. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31822001a6>
- Bezard, E., Gross, C. E., & Brotchie, J. M. (2003). Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends in Neurosciences*, 26(4), 215–221. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00038-9)
- Bezdicek, O., Růžička, F., Mazancova, A. F., Roth, J., Dušek, P., Mueller, K., Růžička, E., & Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's Disease: Validity and Morphological Correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 675–684. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000522>
- Bhidayasiri, R., & Tarsy, D. (2012). Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. W R. Bhidayasiri & D. Tarsy (Red.), *Movement Disorders: A Video Atlas: A Video Atlas* (s. 4–5). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-426-5_2
- Bidzan, M., Szulman-Wardal, A., & Aponowicz, I. (2010). *Self-actualization among medical personnel as a phenomenon enhancing the quality of life. W; red. L. Bidzan, Impact of the environment on lifestyle and wellness*. NeuroCentrum.
- Blauwendraat, C., Nalls, M. A., & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 19(2), 170–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30287-X)
- Bloxham, C. A., Dick, D. J., & Moore, M. (1987). Reaction times and attention in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50(9), 1178–1183.
- Bloxham, C. A., Mindel, T. A., & Frith, C. D. (1984). Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 107 (Pt 2), 371–384. <https://doi.org/10.1093/brain/107.2.371>

- Bogucki, A., Sławek, J., Boczarska-Jedynak, M., Gajos, A., Opala, G., Rudzińska, M., & Szczudlik, A. (2014). Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona—Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, *10*(1), Article 1.
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). White matter lesions in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, *7*(4), 229–236. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.21>
- Bologna, M., Guerra, A., Paparella, G., Giordo, L., Alunni Fegatelli, D., Vestri, A. R., Rothwell, J. C., & Berardelli, A. (2018). Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, *141*(8), 2432–2444. <https://doi.org/10.1093/brain/awy155>
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-Subcortical Dementias. *The Neurologist*, *14*(2), 100. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815b0de2>
- Bonifati, V., Oostra, B. A., & Heutink, P. (2004). Unraveling the pathogenesis of Parkinson's disease – the contribution of monogenic forms. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *61*(14), 1729–1750. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4104-1>
- Boone, A. E., Henderson, W., & Hunter, E. G. (2021). Role of Occupational Therapy in Facilitating Participation Among Caregivers of People With Parkinson's Disease: A Systematic Review. *The American Journal of Occupational Therapy*, *75*(3), 7503190010. <https://doi.org/10.5014/ajot.2021.046284>
- Bortolon, C., Macgregor, A., Capdevielle, D., & Raffard, S. (2018). Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. *Neuropsychologia*, *118*, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.033>
- Boulinguez, P., Ballanger, B., Granjon, L., & Benraiss, A. (2009). The paradoxical effect of warning on reaction time: Demonstrating proactive response inhibition with event-

- related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 120(4), 730–737.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.02.167>
- Bratsos, S., Karponis, D., Saleh, S. N., Bratsos, S., Karponis, D., & Saleh, S. N. (2018). Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 10(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.3474>
- Brodsky, H., & Burns, K. (2012). Nonpharmacological Management of Apathy in Dementia: A Systematic Review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 549–564.
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31822be242>
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., & Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja Zrewidowana—Renormalizacja WAIS-R*. Pracownia Testów Psychologicznych.
- Burdick, D. J., Cholerton, B., Watson, G. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., Weintraub, D., Ritz, B., Rhodes, S. L., Rausch, R., Factor, S. A., Wood-Siverio, C., Quinn, J. F., Chung, K. A., Srivatsal, S., Edwards, K. L., Montine, T. J., Zabetian, C. P., & Leverenz, J. B. (2014). People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(10), 1258–1264. <https://doi.org/10.1002/mds.25924>
- Burgess, P. W., Alderman, N., Forbes, C., Costello, A., Coates, L. M.-A., Dawson, D. R., Anderson, N. D., Gilbert, S. J., Dumontheil, I., & Channon, S. (2006). The case for the development and use of „ecologically valid” measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(2), 194–209.
<https://doi.org/10.1017/S1355617706060310>

- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., & Hasbroucq, T. (2004). Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain and Cognition*, *56*(2), 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.06.004>
- Buter, T. C., Hout, A. van den, Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: A 12-year population study. *Neurology*, *70*(13), 1017–1022. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24>
- Butterfield, L. C., Cimino, C. R., Oelke, L. E., Hauser, R. A., & Sanchez-Ramos, J. (2010). The independent influence of apathy and depression on cognitive functioning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *24*(6), 721–730. <https://doi.org/10.1037/a0019650>
- Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews. Neurology*, *7*(6), 323–331. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martínez, A., & Takkouche, B. (2006). Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology*, *26*(4), 226–232. <https://doi.org/10.1159/000093378>
- Caap-Ahlgren, M., & Dehlin, O. (2002). Factors of importance to the caregiver burden experienced by family caregivers of Parkinson's disease patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, *14*(5), 371–377. <https://doi.org/10.1007/BF03324464>
- Caetano, M. J. D., Lord, S. R., Allen, N. E., Song, J., Paul, S. S., Canning, C. G., & Menant, J. C. C. (2019). Executive Functioning, Muscle Power and Reactive Balance Are Major Contributors to Gait Adaptability in People With Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00154>
- Calder, S. A., Ebmeier, K. P., Stewart, L., Crawford, J. R., & Besson, J. A. O. (1991). The prediction of stress in carers: The role of behaviour, reported self care and dementia in

- patients with idiopathic Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(10), 737–742. <https://doi.org/10.1002/gps.930061008>
- Carod-Artal, F. J., Mesquita, H. M., Ziolkowski, S., & Martinez-Martin, P. (2013). Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(11), 943–948. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.005>
- Carter, J. H., Stewart, B. J., Lyons, K. S., & Archbold, P. G. (2008). Do motor and nonmotor symptoms in PD patients predict caregiver strain and depression? *Movement Disorders*, 23(9), 1211–1216. <https://doi.org/10.1002/mds.21686>
- Ceravolo, R., Frosini, D., Rossi, C., & Bonuccelli, U. (2009). Impulse control disorders in Parkinson's disease: Definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S111–S115. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70847-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70847-8)
- Chatterjee, A., Anderson, K. E., Moskowitz, C. B., Hauser, W. A., & Marder, K. S. (2005). A Comparison of Self-Report and Caregiver Assessment of Depression, Apathy, and Irritability in Huntington's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 378–383. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.3.378>
- Chou, K. L., Stacy, M., Simuni, T., Miyasaki, J., Oertel, W. H., Sethi, K., Fernandez, H. H., & Stocchi, F. (2018). The spectrum of “off” in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism & Related Disorders*, 51, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001>
- Cianfrocca, C., Caponnetto, V., Donati, D., Di Stasio, E., Tartaglino, D., & Lancia, L. (2020). The opinions and feelings about their educational needs and role of familial caregivers of Parkinson's Disease patients: A qualitative study. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 91(Suppl 12), e2020002. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i12-S.10264>

- Cilia, R., Cereda, E., Akpalu, A., Sarfo, F. S., Cham, M., Laryea, R., Obese, V., Oppon, K., Del Sorbo, F., Bonvegna, S., Zecchinelli, A. L., & Pezzoli, G. (2020). Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. *Brain*, *143*(8), 2490–2501. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa181>
- Cohen, C. A., Colantonio, A., & Vernich, L. (2002). Positive aspects of caregiving: Rounding out the caregiver experience. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(2), 184–188. <https://doi.org/10.1002/gps.561>
- Conde-Sala, J. L., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Campdelacreu-Fumadó, J., Juncadella-Puig, M., Rico-Pons, I., & Garre-Olmo, J. (2014). Severity of Dementia, Anosognosia, and Depression in Relation to the Quality of Life of Patients with Alzheimer Disease: Discrepancies Between Patients and Caregivers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(2), 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.07.001>
- Cools, R., Stefanova, E., Barker, R. A., Robbins, T. W., & Owen, A. M. (2002). Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: The role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*, *125*(3), 584–594. <https://doi.org/10.1093/brain/awf052>
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *The New England Journal of Medicine*, *276*(7), 374–379. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760703>
- Criaud, M., Poisson, A., Thobois, S., Metereau, E., Redouté, J., Ibarrola, D., Baraduc, P., Broussolle, E., Strafella, A. P., Ballanger, B., & Boulinguez, P. (2016). Slowness in Movement Initiation is Associated with Proactive Inhibitory Network Dysfunction in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(2), 433–440. <https://doi.org/10.3233/JPD-150750>

- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
- Curtis, A. F., Masellis, M., Camicioli, R., Davidson, H., & Tierney, M. C. (2019). Cognitive profile of non-demented Parkinson's disease: Meta-analysis of domain and sex-specific deficits. *Parkinsonism & Related Disorders*, *60*, 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.10.014>
- D'Amelio, M., Terruso, V., Palmeri, B., Di Benedetto, N., Famoso, G., Cottone, P., Aridon, P., Ragonese, P., & Savettieri, G. (2009). Predictors of caregiver burden in partners of patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *30*(2), 171–174. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0024-z>
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C., & Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*(11 Suppl 5), S21-23.
- del-Pino-Casado, R., Espinosa-Medina, A., López-Martínez, C., & Orgeta, V. (2019). Sense of coherence, burden and mental health in caregiving: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *242*, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.002>
- den Brok, M. G. H. E., van Dalen, J. W., van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., de Bie, R. M. A., & Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's disease: A systematic review

- and meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(6), 759–769. <https://doi.org/10.1002/mds.26208>
- Denckla, C. A., Cicchetti, D., Kubzansky, L. D., Seedat, S., Teicher, M. H., Williams, D. R., & Koenen, K. C. (2020). Psychological resilience: An update on definitions, a critical appraisal, and research recommendations. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1822064. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1822064>
- Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, 42, 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>
- Department of Clinical Psychology and Neuropsychology, Institute of Psychology, Maria Curie-Skłodowska University, Lublin, Poland, Szepietowska, E. M., Kuzaka, A., & Provincial Specialist Hospital, Biała Podlaska, Poland; Faculty of Tourism and Health, Józef Piłsudski University of Physical Education in Warsaw, Branch in Biała Podlaska, Biała Podlaska, Poland. (2018). Subjective executive difficulties – a study using the Dysexecutive Questionnaire. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 18(1), 25–34. <https://doi.org/10.15557/PiPK.2018.0004>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed* (s. xlv, 947). (2013). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 193–224. <https://doi.org/10.1111/jnp.12028>
- Dissanayaka, N. N. W., Pye, D., Mitchell, L. K., Byrne, G. J., O'Sullivan, J. D., Marsh, R., & Pachana, N. A. (2017). Cognitive Behavior Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease: Outcomes for Patients and Caregivers. *Clinical Gerontologist*, 40(3), 159–171. <https://doi.org/10.1080/07317115.2016.1240131>

- Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2018). The Parkinson Pandemic—A Call to Action. *JAMA Neurology*, 75(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
- Dowding, C. H., Shenton, C. L., & Salek, S. S. (2006). A Review of the Health-Related Quality of Life and Economic Impact of Parkinson's Disease. *Drugs & Aging*, 23(9), 693–721. <https://doi.org/10.2165/00002512-200623090-00001>
- Drijgers, R. L., Aalten, P., Winogrodzka, A., Verhey, F. R. J., & Leentjens, A. F. G. (2009). Pharmacological Treatment of Apathy in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(1), 13–22. <https://doi.org/10.1159/000228840>
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I. G., Olanow, C. W., Poewe, W., Sampaio, C., ... Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(16), 2314–2324. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>
- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(3), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.001>
- Edwards, N. E., & Scheetz, P. S. (2002). Predictors of Burden for Caregivers of Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience Nursing*, 34(4), 184.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement*

- Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1707; quiz 1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Evans, A. H., Okai, D., Weintraub, D., Lim, S.-Y., O’Sullivan, S. S., Voon, V., Krack, P., Sampaio, C., Post, B., Leentjens, A. F. G., Martinez-Martin, P., Stebbins, G. T., Goetz, C. G., Schrag, A., & the Members of the International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) Rating Scales Review Committee. (2019). Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson’s disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, 34(6), 791–798. <https://doi.org/10.1002/mds.27689>
- Evans, A. H., Strafella, A. P., Weintraub, D., & Stacy, M. (2009). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson’s disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), 1561–1570. <https://doi.org/10.1002/mds.22505>
- Fan, Z., Wang, L., Zhang, H., Lv, X., Tu, L., Zhang, M., Zhang, Y., Yan, C., Yu, X., & Wang, H. (2021). Apathy as a Risky Neuropsychiatric Syndrome of Progression From Normal Aging to Mild Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 792168. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.792168>
- Fernandez, H. H., Tabamo, R. E., David, R. R., & Friedman, J. H. (2001). Predictors of depressive symptoms among spouse caregivers in Parkinson’s disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 16(6), 1123–1125. <https://doi.org/10.1002/mds.1196>
- Fernandez-Duque, D., & Posner, M. I. (2001). Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(1), 74–93. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.1.74.1217>

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). „Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frakey, L. L., Salloway, S., Buelow, M., & Malloy, P. (2012). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Modafinil for the Treatment of Apathy in Individuals With Mild-to-Moderate Alzheimer’s Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *73*(6), 16781. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06708>
- Gallagher, D., Ni Mhaolain, A., Crosby, L., Ryan, D., Lacey, L., Coen, R. F., Walsh, C., Coakley, D., Walsh, J. B., Cunningham, C., & Lawlor, B. A. (2011). Dependence and caregiver burden in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer’s Disease and Other Dementias*, *26*(2), 110–114. <https://doi.org/10.1177/1533317510394649>
- Garavan, H., Ross, T. J., Kaufman, J., & Stein, E. A. (2003). A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage*, *20*(2), 1132–1139. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00334-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00334-3)
- Gérain, P., & Zech, E. (2019). Informal Caregiver Burnout? Development of a Theoretical Framework to Understand the Impact of Caregiving. *Frontiers in Psychology*, *10*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.01748>
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de la Sayette, V., Pasquier, F., & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer’s disease: New insights from hyperpriming effects. *Brain*, *124*(8), 1522–1532. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1522>
- Glozman, J. M. (2004). Quality of Life of Caregivers. *Neuropsychology Review*, *14*(4), 183–196. <https://doi.org/10.1007/s11065-004-8158-5>

- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Group, B. of the G. de R. sur l'Evaluation des F. E. S. (2010). Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, *68*(6), 855–864. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J.-P., & Rousseaux, M. (1999). Control Functions of the Frontal Lobes. Modularity of the Central-Supervisory System? *Cortex*, *35*(1), 1–20. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70782-2](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70782-2)
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Stern, M. B., Tilley, B. C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., ... LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *22*(1), 41–47. <https://doi.org/10.1002/mds.21198>
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *20*(5), 523–539. <https://doi.org/10.1002/mds.20464>
- Goldsworthy, B., & Knowles, S. (2008). Caregiving for Parkinson's Disease Patients: An Exploration of a Stress-Appraisal Model for Quality of Life and Burden. *The Journals of Gerontology: Series B*, *63*(6), P372–P376. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.6.P372>
- Golińska, P. B., Bieleninik, Ł., Harciarek, M., & Bidzan, M. (2022). The impact of cognitive impairment of individuals with Parkinson's disease on their caregivers' mental health: A systematic review protocol. *PLOS ONE*, *17*(7), e0271480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271480>

- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1983). *The assessment of aphasia and related disorders*. Lea & Febiger.
- Goodrich, S., Henderson, L., & Kennard, C. (1989). On the existence of an attention-demanding process peculiar to simple reaction time: Converging evidence from Parkinson's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 6(3), 309–331. <https://doi.org/10.1080/02643298908253422>
- Goris, E. D., Ansel, K. N., & Schutte, D. L. (2016). Quantitative systematic review of the effects of non-pharmacological interventions on reducing apathy in persons with dementia. *Journal of Advanced Nursing*, 72(11), 2612–2628. <https://doi.org/10.1111/jan.13026>
- Greenwell, K., Gray, W. K., van Wersch, A., van Schaik, P., & Walker, R. (2015). Predictors of the psychosocial impact of being a carer of people living with Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.013>
- Gruszka, A., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2017). Normal aging and Parkinson's disease are associated with the functional decline of distinct frontal-striatal circuits. *Cortex*, 93, 178–192. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.020>
- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(2), 421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-150146>
- Hallam, B., Chan, J., Gonzalez Costafreda, S., Bhome, R., & Huntley, J. (2020). What are the neural correlates of meta-cognition and anosognosia in Alzheimer's disease? A

- systematic review. *Neurobiology of Aging*, 94, 250–264.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.011>
- Happe, S., Berger, K., & on behalf of the FAQT Study Investigators. (2002). The association between caregiver burden and sleep disturbances in partners of patients with Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 31(5), 349–354.
<https://doi.org/10.1093/ageing/31.5.349>
- Harciarek, M., Michałowski, J., Biedunkiewicz, B., Williamson, J., Dębska-Ślizień, A., Rutkowski, B., & Heilman, K. M. (2016). Disorders of the anterior attentional-intentional system in patients with end stage renal disease: Evidence from reaction time studies. *Brain and Cognition*, 107, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.05.005>
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1389–1398. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00465-7)
- Henri-Bhargava, A., Stuss, D. T., & Freedman, M. (2018). Clinical Assessment of Prefrontal Lobe Functions. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(3), 704.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000609>
- Horstink, M., Tolosa, E., Bonuccelli, U., Deuschl, G., Friedman, A., Kanovsky, P., Larsen, J. P., Lees, A., Oertel, W., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., European Federation of Neurological Societies, & Movement Disorder Society-European Section. (2006). Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 13(11), 1170–1185. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01547.x>

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnmp.55.3.181>
- Jafari, H., Ebrahimi, A., Aghaei, A., & Khatony, A. (2018). The relationship between care burden and quality of life in caregivers of hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 19(1), 321. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1120-1>
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1993). Motor Slowness in Parkinson's Disease. W G. E. Stelmach & V. Hömberg (Red.), *Sensorimotor Impairment in the Elderly* (s. 265–291). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-011-1976-4_18
- James, K. H., James, T. W., Jobard, G., Wong, A. C. N., & Gauthier, I. (2005). Letter processing in the visual system: Different activation patterns for single letters and strings. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 5(4), 452–466. <https://doi.org/10.3758/cabn.5.4.452>
- Jasińska-Myga, B., & Sławek, J. (2006). Depresja w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2(4), Article 4.
- Jenkinson, P. M., Edelstyn, N. M. J., Stephens, R., & Ellis, S. J. (2009). Why Are Some Parkinson Disease Patients Unaware of Their Dyskinesias? *Cognitive and Behavioral Neurology*, 22(2), 117. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181a722b0>
- Jiang, W., Andreassen, O. A., Agartz, I., Lagerberg, T. V., Westlye, L. T., Calhoun, V. D., & Turner, J. A. (2020). Distinct structural brain circuits indicate mood and apathy profiles in bipolar disorder. *NeuroImage: Clinical*, 26, 101989. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101989>

- Jodzio, K. (2012). Dysfunkcje wykonawcze w praktyce neurologicznej. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 8(2), Article 2.
- Jodzio, K. (2017). *Neuropsychologia intencjonalnego działania*. Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR.
- Jubault, T., Monetta, L., Strafella, A. P., Lafontaine, A.-L., & Monchi, O. (2009). L-Dopa Medication in Parkinson's Disease Restores Activity in the Motor Cortico-Striatal Loop but Does Not Modify the Cognitive Network. *PLOS ONE*, 4(7), e6154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006154>
- Jurkowski, A. J., Stepp, E., & Hackley, S. A. (2005). Variable foreperiod deficits in Parkinson's disease: Dissociation across reflexive and voluntary behaviors. *Brain and Cognition*, 58(1), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.008>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neuro-Degenerative Diseases*, 11(2), 79–92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Kelleher, M., Tolea, M. I., & Galvin, J. E. (2016). Anosognosia increases caregiver burden in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(7), 799–808. <https://doi.org/10.1002/gps.4394>
- Kennerley, S. W., Sakai, K., & Rushworth, M. F. S. (2004). Organization of action sequences and the role of the pre-SMA. *Journal of Neurophysiology*, 91(2), 978–993. <https://doi.org/10.1152/jn.00651.2003>
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006a). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22>

- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006b). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*(1), 33–38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22>
- Kirschner, M., Cathomas, F., Manoliu, A., Habermeyer, B., Simon, J. J., Seifritz, E., Tobler, P. N., & Kaiser, S. (2020). Shared and dissociable features of apathy and reward system dysfunction in bipolar I disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, *50*(6), 936–947. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000801>
- Klietz, M., Drexel, S. C., Schnur, T., Lange, F., Groh, A., Paracka, L., Greten, S., Dressler, D., Höglinger, G. U., & Wegner, F. (2020). Mindfulness and Psychological Flexibility are Inversely Associated with Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, *10*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020111>
- Klietz, M., Schnur, T., Drexel, S. C., Lange, F., Paracka, L., Huber, M. K., Dressler, D., Höglinger, G. U., & Wegner, F. (2020). Alexithymia Is Associated with Reduced Quality of Life and Increased Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, *10*(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060401>
- Klietz, M., Schnur, T., Drexel, S., Lange, F., Tulke, A., Rippena, L., Paracka, L., Dressler, D., Höglinger, G. U., & Wegner, F. (2020). Association of Motor and Cognitive Symptoms with Health-Related Quality of Life and Caregiver Burden in a German Cohort of Advanced Parkinson's Disease Patients. *Parkinson's Disease*, *2020*, e5184084. <https://doi.org/10.1155/2020/5184084>
- Koerts, J., Beilen, M. van, Leenders, K. L., Brouwer, W. H., Tucha, L., & Tucha, O. (2012). Complaints about impairments in executive functions in Parkinson's disease: The association with neuropsychological assessment. *Parkinsonism & Related Disorders*, *18*(2), 194–197. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.002>

- Kövari, E., Gold, G., Herrmann, F. R., Canuto, A., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2003). Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *106*(1), 83–88. <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0705-2>
- Krygowska-Wajs, A. (2008). Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*, *4*(A), Article A.
- Kubu, C. S. (2018). The Role of a Neuropsychologist on a Movement Disorders Deep Brain Stimulation Team. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *33*(3), 365–374. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx130>
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*(13), 2305–2315. <https://doi.org/10.1002/mds.23868>
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2014). Quality of life, health status and caregiver burden in Parkinson's disease: Relationship to executive functioning. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *29*(1), 68–76. <https://doi.org/10.1002/gps.3970>
- Kulhara, P., Kate, N., Grover, S., & Nehra, R. (2012). Positive aspects of caregiving in schizophrenia: A review. *World Journal of Psychiatry*, *2*(3), 43–48. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i3.43>
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., Gironell, A., & Study, T. G. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, *23*(13), 1889–1896. <https://doi.org/10.1002/mds.22246>
- Kwok, T., Wong, B., Ip, I., Chui, K., Young, D., & Ho, F. (2013). Telephone-delivered psychoeducational intervention for Hong Kong Chinese dementia caregivers: A single-

- blinded randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1191–1197.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S48264>
- Laatu, S., Karrasch, M., Martikainen, K., & Marttila, R. (2013). Apathy Is Associated with Activities of Daily Living Ability in Parkinson's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(5–6), 249–255. <https://doi.org/10.1159/000347129>
- Lamarre, A. K., Rascovsky, K., Bostrom, A., Toofanian, P., Wilkins, S., Sha, S. J., Perry, D. C., Miller, Z. A., Naasan, G., Laforce, R., Hagen, J., Takada, L. T., Tartaglia, M. C., Kang, G., Galasko, D., Salmon, D. P., Farias, S. T., Kaur, B., Olichney, J. M., ... Kramer, J. H. (2013). Interrater reliability of the new criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 80(21), 1973–1977.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e368>
- Lanctôt, K. L., Ismail, Z., Bawa, K. K., Cummings, J. L., Husain, M., Mortby, M. E., & Robert, P. (2023). Distinguishing apathy from depression: A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 38(2), e5882.
<https://doi.org/10.1002/gps.5882>
- Lane-Brown, A. T., & Tate, R. L. (2009). Apathy after acquired brain impairment: A systematic review of non-pharmacological interventions. *Neuropsychological Rehabilitation*, 19(4), 481–516. <https://doi.org/10.1080/09602010902949207>
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., & Paul, G. M. (1992). L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107(2), 394–404.
<https://doi.org/10.1007/BF02245167>
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., & Passingham, R. E. (2004). Attention to Intention. *Science*, 303(5661), 1208–1210. <https://doi.org/10.1126/science.1090973>

- Lau, K.-M., & Au, A. (2011). Correlates of Informal Caregiver Distress in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Gerontologist*, 34(2), 117–131. <https://doi.org/10.1080/07317115.2011.539521>
- Lawson, R., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J.-P., & Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(10), 1071–1075. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>
- Lawson, R., Yarnall, A., Johnston, F., Duncan, G., Khoo, T., Collerton, D., Taylor, J., Burn, D., & Group, O. behalf of the I-P. study. (2017). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Impact on quality of life of carers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(12), 1362–1370. <https://doi.org/10.1002/gps.4623>
- Lazarus, R., & Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing Company.
- Lee, Y., Chang, Y.-Y., Chen, Y.-F., Lin, T.-K., Hung, C.-F., Chiou, Y.-J., & Wang, L.-J. (2022). Prevalence and Risk Factors of Depression between Patients with Parkinson's Disease and Their Caregivers: A One-Year Prospective Study. *Healthcare*, 10(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/healthcare10071305>
- Lee, Y., Chiou, Y.-J., Hung, C.-F., Chang, Y.-Y., Chen, Y.-F., Lin, T.-K., & Wang, L.-J. (2021). Prevalence and Associated Factors of Depressive Disorder in Caregivers of Individuals With Parkinson Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 34(5), 418–425. <https://doi.org/10.1177/0891988720933359>
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., & Starkstein, S. E. (2012). Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: A cross-sectional observational study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(10), 1084–1088. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.06.007>

- Leh, S. E., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2010). The Neural Circuitry of Executive Functions in Healthy Subjects and Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.88>
- Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, 419(2), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.049>
- Leiknes, I., Lien, U.-T., & Severinsson, E. (2015). The Relationship among Caregiver Burden, Demographic Variables, and the Clinical Characteristics of Patients with Parkinson's Disease—A Systematic Review of Studies Using Various Caregiver Burden Instruments. *Open Journal of Nursing*, 05(10), Article 10. <https://doi.org/10.4236/ojn.2015.510091>
- Leroi, I., Harbshettar, V., Andrews, M., McDonald, K., Byrne, E., & Burns, A. (2009). Caregiver burden in apathy and impulsivity in Parkinson's disease. *PARKINSONISM & RELATED DISORDERS*, 15, S75–S76. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70304-9](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70304-9)
- Leroi, I., Harbshettar, V., Andrews, M., McDonald, K., Byrne, E. J., & Burns, A. (2012). Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(2), 160–166. <https://doi.org/10.1002/gps.2704>
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbshettar, V. (2012). Cognitive impairment in parkinson disease: Impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(4), 208–214. <https://doi.org/10.1177/0891988712464823>
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., Paulsen, J. S., & Litvan, I. (1998). Apathy Is Not Depression. *The Journal of*

- Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(3), 314–319.
<https://doi.org/10.1176/jnp.10.3.314>
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(7), 916–928.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia*, 41(12), 1583–1592.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00118-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00118-0)
- Ligthart, S. A., Richard, E., Fransen, N. L., Eurelings, L. S. M., Beem, L., Eikelenboom, P., van Gool, W. A., & Moll van Charante, E. P. (2012). Association of Vascular Factors With Apathy in Community-Dwelling Elderly Individuals. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 636–642. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1858>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Liu, Z., Heffernan, C., & Tan, J. (2020). Caregiver burden: A concept analysis. *International Journal of Nursing Sciences*, 7(4), 438–445.
<https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.07.012>
- Lohner, V., Brookes, R. L., Hollocks, M. J., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2017). Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS ONE*, 12(5), e0176943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176943>

- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *338*(1), 114–140. <https://doi.org/10.1002/cne.903380109>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1994). Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *Neuroreport*, *5*(18), 2545–2548. <https://doi.org/10.1097/00001756-199412000-00035>
- Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2011). Diagnosis and Initiation of Treatment in Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*, *121*(sup2), 27–36. <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.620197>
- Lyons, K. S., Stewart, B. J., Archbold, P. G., & Carter, J. H. (2009). Optimism, Pessimism, Mutuality, and Gender: Predicting 10-Year Role Strain in Parkinson's Disease Spouses. *The Gerontologist*, *49*(3), 378–387. <https://doi.org/10.1093/geront/gnp046>
- Łojek, E., & Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Ucznienia się Językowego CVLT*. Pracownia Testów Psychologicznych.
- Łuria, A. (1979). *Podstawy neuropsychologii*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.
- MacLeod, J. W., Lawrence, M. A., McConnell, M. M., Eskes, G. A., Klein, R. M., & Shore, D. I. (2010). Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*, *24*, 637–651. <https://doi.org/10.1037/a0019803>
- Maier, F., & Prigatano, G. P. (2017). Impaired Self-Awareness of Motor Disturbances in Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *32*(7), 802–809. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx094>
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. T., Hurtig, H. I., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's

- disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(3), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.006>
- Marchese, R., Diverio, M., Zucchi, F., Lentino, C., & Abbruzzese, G. (2000). The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: A comparison of two physical therapy protocols. *Movement Disorders*, 15(5), 879–883. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200009\)15:5<879::AID-MDS1018>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<879::AID-MDS1018>3.0.CO;2-9)
- Marin, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *The American Journal of Psychiatry*, 147(1), 22–30. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22>
- Marin, R. S., Firinciogullari, S., & Biedrzycki, R. C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *Journal of Affective Disorders*, 28(1), 7–14. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90072-r](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90072-r)
- Marriott, A., Donaldson, C., TARRIER, N., & Burns, A. (2000). Effectiveness of cognitive-behavioural family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry*, 176(6), 557–562. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.6.557>
- Marsden, C. D., & Parkes, J. D. (1976). „On-off” effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet (London, England)*, 1(7954), 292–296. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)91416-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)91416-1)
- Martinez-Martin, P., Macaulay, D., Jalundhwala, Y. J., Mu, F., Ohashi, E., Marshall, T., & Sail, K. (2019). The long-term direct and indirect economic burden among Parkinson's disease caregivers in the United States. *Movement Disorders*, 34(2), 236–245. <https://doi.org/10.1002/mds.27579>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J., Frades-Payo, B., Agüera-Ortiz, L., Weintraub, D., Riesco, A., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. R. (2015). Neuropsychiatric

- symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(6), 629–634. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.024>
- Maruszewski, T. (2011). *Psychologia poznania—Umysł i świat*. GWP.
- Maslach, C. (1979). Burned-out. *The Canadian Journal of Psychiatric Nursing*, 20(6), 5–9.
- Maslach, C., & Pines, A. (1977). The burn-out syndrome in the day care setting. *Child Care Quarterly*, 6(2), 100–113. <https://doi.org/10.1007/BF01554696>
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., Hyde, T. M., & Weinberger, D. R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(2), 156–164. <https://doi.org/10.1002/ana.10078>
- Matuskova, V., Ismail, Z., Nikolai, T., Markova, H., Cechova, K., Nedelska, Z., Laczó, J., Wang, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2021). Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 643271. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>
- Mayr, U. (2004). Conflict, consciousness, and control. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.006>
- McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, 54(3), 363–375. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00530-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00530-4)
- Mckinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 268–277. <https://doi.org/10.1017/S1355617709991299>

- McPherson, S., Fairbanks, L., Tiken, S., Cummings, J. L., & Back-Madruga, C. (2002). Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 373–381. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813182>
- Meara, J., Mitchelmore, E., & Hobson, P. (1999). Use of the GDS-15 geriatric depression scale as a screening instrument for depressive symptomatology in patients with Parkinson's disease and their carers in the community. *Age and Ageing*, 28(1), 35–38. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.1.35>
- Medalia, A., & Thysen, J. (2008). Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1221–1230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm144>
- Mehanna, R., & Jankovic, J. (2019). Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, 65, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.001>
- Meier, B., Weiermann, B., Gutbrod, K., Stephan, M. A., Cock, J., Müri, R. M., & Kaelin-Lang, A. (2013). Implicit task sequence learning in patients with Parkinson's disease, frontal lesions and amnesia: The critical role of fronto-striatal loops. *Neuropsychologia*, 51(14), 3014–3024. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.009>
- Menšíková, K., Matěj, R., Colosimo, C., Rosales, R., Tučková, L., Ehrmann, J., Hraboš, D., Kolaříková, K., Vodička, R., Vrtěl, R., Procházka, M., Nevrlý, M., Kaiserová, M., Kurčová, S., Otruba, P., & Kaňovský, P. (2022). Lewy body disease or diseases with Lewy bodies? *NPJ Parkinson's Disease*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00273-9>
- Mesulam, M. M. (1995). Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 757, 169–179. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb17472.x>

- Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., & Fuhr, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2014.00350>
- Miao, R., Chen, H.-Y., Gill, S., Naude, J., Smith, E. E., Ismail, Z., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment—Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 35(3), 434–441. <https://doi.org/10.1177/08919887211016068>
- Miller, D. S., Robert, P., Ereshefsky, L., Adler, L., Bateman, D., Cummings, J., DeKosky, S. T., Fischer, C. E., Husain, M., Ismail, Z., Jaeger, J., Lerner, A. J., Li, A., Lyketsos, C. G., Manera, V., Mintzer, J., Moebius, H. J., Mortby, M., Meulien, D., ... Lanctôt, K. L. (2021). Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia*, 17(12), 1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
- Minelli, A., Marzi, C. A., & Girelli, M. (2007). Lateralized readiness potential elicited by undetected visual stimuli. *Experimental Brain Research*, 179(4), 683–690. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0825-8>
- Miyasaki, J. M., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W. J., & Lang, A. E. (2002). Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 58(1), 11–17. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.1.11>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

- Mori, T., Shimada, H., Shinotoh, H., Hirano, S., Eguchi, Y., Yamada, M., Fukuhara, R., Tanimukai, S., Zhang, M.-R., Kuwabara, S., Ueno, S.-I., & Suhara, T. (2014). Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(4), 449–455. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306110>
- Morley, D., Selai, C., & Thompson, A. (2012). The self-report Barthel Index: Preliminary validation in people with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 19(6), 927–929. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03592.x>
- Mosley, P. E., Moodie, R., & Dissanayaka, N. (2017a). Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Critical Review of Recent Literature. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(5), 235–252. <https://doi.org/10.1177/0891988717720302>
- Mosley, P. E., Moodie, R., & Dissanayaka, N. (2017b). Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Critical Review of Recent Literature. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(5), 235–252. <https://doi.org/10.1177/0891988717720302>
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., De Haan, R. J., & Schmand, B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(3), 426–437. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090614>
- Nachev, P., Wydell, H., O'Neill, K., Husain, M., & Kennard, C. (2007). The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*, 36(3–3), T155–T163. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.034>
- Navarta-Sánchez, M. V., Ambrosio, L., Portillo, M. C., Ursúa, M. E., Senosiain, J. M., & Riverol, M. (2020). Evaluation of a psychoeducational intervention compared with education in people with Parkinson's disease and their informal caregivers: A quasi-

- experimental study. *Journal of Advanced Nursing*, 76(10), 2719–2732.
<https://doi.org/10.1111/jan.14476>
- Nicolò, G., Semerari, A., Lysaker, P. H., Dimaggio, G., Conti, L., D'Angerio, S., Procacci, M., Popolo, R., & Carcione, A. (2011). Alexithymia in personality disorders: Correlations with symptoms and interpersonal functioning. *Psychiatry Research*, 190(1), 37–42.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.046>
- Nobis, L., & Husain, M. (2018). Apathy in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.007>
- Nyholm, D., & Jost, W. H. (2021). An updated calculator for determining levodopa-equivalent dose. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00157-6>
- O'Connor, E. J., & McCabe, M. P. (2011). Predictors of quality of life in carers for people with a progressive neurological illness: A longitudinal study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 20(5), 703–711. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9804-4>
- Onaka, T., Takayanagi, Y., & Yoshida, M. (2012). Roles of Oxytocin Neurones in the Control of Stress, Energy Metabolism, and Social Behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4), 587–598. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02300.x>
- Orfei, M. D., Assogna, F., Pellicano, C., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., Pierantozzi, M., Stefani, A., & Spalletta, G. (2018). Anosognosia for cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease with mild dementia and mild cognitive impairment: Frequency and neuropsychological/neuropsychiatric correlates. *Parkinsonism & Related Disorders*, 54, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.015>
- Padala, P. R., Padala, K. P., Lensing, S. Y., Ramirez, D., Monga, V., Bopp, M. M., Roberson, P. K., Dennis, R. A., Petty, F., Sullivan, D. H., & Burke, W. J. (2018). Methylphenidate

- for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(2), 159–168. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030316>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2017). Apathy in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, 133, 657–678. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.025>
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015a). Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 14(5), 518–531. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8)
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015b). Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 14(5), 518–531. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8)
- Palma, J.-A., & Kaufmann, H. (2014). Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, S94–S98. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70024-5](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70024-5)
- Passingham, R. E. (1985). Premotor cortex: Sensory cues and movement. *Behavioural Brain Research*, 18(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90073-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90073-7)
- Patil, I. (2021). Visualizations with statistical details: The „ggstatsplot” approach. *Journal of Open Source Software*, 6(61), 3167. <https://doi.org/10.21105/joss.03167>

- Paunonen, S. V., & O'Neill, T. A. (2010). Self-reports, peer ratings and construct validity. *European Journal of Personality, 24*(3), 189–206. <https://doi.org/10.1002/per.751>
- Pawlukowska, W., Honczarenko, K., & Gołąb-Janowska, M. (2013). Charakter zaburzeń mowy w chorobie Parkinsona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska, 47*(3), 263–270. <https://doi.org/10.5114/ninp.2013.35566>
- Pedersen, K. F., Alves, G., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2009). Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: A 4-year prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80*(11), 1279–1282. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170043>
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Alves, G., & Aarsland, D. (2009). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders, 15*(4), 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.07.006>
- Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E., & Lindeløv, J. K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods, 51*(1), 195–203. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y>
- Penson, R. T., Dignan, F. L., Canellos, G. P., Picard, C. L., & Lynch, T. J., Jr. (2000). Burnout: Caring for the Caregivers. *The Oncologist, 5*(5), 425–434. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2000-0425>
- Perepezko, K., Hinkle, J. T., Forbes, E. J., Pontone, G. M., Mills, K. A., & Gallo, J. J. (2023). The impact of caregiving on quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 38*(1), e5870. <https://doi.org/10.1002/gps.5870>
- Perez, F., Helmer, C., Foubert-Samier, A., Auriacombe, S., Dartigues, J.-F., & Tison, F. (2012). Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: A 15-year

- population-based study. *Alzheimer's & Dementia*, 8(6), 463–469.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.09.230>
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 636–642. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15 Suppl 1, 14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>
- Pollmann, S., & von Cramon, D. Y. (2000). Object working memory and visuospatial processing: Functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Experimental Brain Research*, 133(1), 12–22. <https://doi.org/10.1007/s002210000396>
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353(1377), 1915–1927.
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Tang, Y. (2007). The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 391–395. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.391>
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5), 617–626.
<https://doi.org/10.1002/mds.24996>
- Pourzinal, D., Yang, J. H. J., Byrne, G. J., O'Sullivan, J. D., Mitchell, L., McMahon, K. L., Copland, D. A., & Dissanayaka, N. N. (2020). Identifying subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease using cluster analysis. *Journal of Neurology*, 267(11), 3213–3222. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09977-z>

- Przybylski, P., & Oszwa, U. (2007). Zastosowanie testu figury złożonej Reya w różnicowaniu dysfunkcji poznawczych po uszkodzeniu płatów czołowych oraz płatów potylicznych i przyległych okolic kory. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, *16*, 201–209.
- Pullman, S. L., Watts, R. L., Juncos, J. L., & Sanes, J. N. (1990). Movement amplitude choice reaction time performance in Parkinson's disease may be independent of dopaminergic status. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *53*(4), 279–283. <https://doi.org/10.1136/jnmp.53.4.279>
- Purri, R., Brennan, L., Rick, J., Xie, S. X., Deck, B. L., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Akhtar, R. S., Trojanowski, J. Q., Siderowf, A., & Weintraub, D. (2020). Subjective Cognitive Complaint in Parkinson's Disease Patients With Normal Cognition: Canary in the Coal Mine? *Movement Disorders*, *35*(9), 1618–1625. <https://doi.org/10.1002/mds.28115>
- Quinn, N. P. (1998). Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, *51*(2 Suppl 2), S25–S29. https://doi.org/10.1212/WNL.51.2_Suppl_2.S25
- Radder, D. L. M., Lígia Silva de Lima, A., Domingos, J., Keus, S. H. J., van Nimwegen, M., Bloem, B. R., & de Vries, N. M. (2020). Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(10), 871–880. <https://doi.org/10.1177/1545968320952799>
- Rajput, A. H., Rozdilsky, B., & Rajput, A. (1991). Accuracy of Clinical Diagnosis in Parkinsonism—A Prospective Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *18*(3), 275–278. <https://doi.org/10.1017/S0317167100031814>
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 183–189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>

- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 6), 1314–1322. <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>
- Richard, E., Schmand, B., Eikelenboom, P., Yang, S. C., Ligthart, S. A., Moll van Charante, E. P., van Gool, W. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Symptoms of apathy are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in non-depressed subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *33*(2–3), 204–209. <https://doi.org/10.1159/000338239>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: Assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(12), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Roberts, K. L., & Hall, D. A. (2008). Examining a supramodal network for conflict processing: A systematic review and novel functional magnetic resonance imaging data for related visual and auditory stroop tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(6), 1063–1078. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20074>
- Rodakowski, J., Skidmore, E. R., Rogers, J. C., & Schulz, R. (2012). Role of Social Support in Predicting Caregiver Burden. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(12), 2229–2236. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.07.004>
- Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2005). What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *6*(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/nrm1742>

- Roth, R. M., Flashman, L. A., & McAllister, T. W. (2007). Apathy and its treatment. *Current Treatment Options in Neurology*, 9(5), 363–370. <https://doi.org/10.1007/s11940-007-0022-5>
- Sallim, A. B., Sayampanathan, A. A., Cuttilan, A., & Ho, R. (2015). Prevalence of Mental Health Disorders Among Caregivers of Patients With Alzheimer Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(12), 1034–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.09.007>
- Sánchez-Cubillo, I., Periáñez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438–450. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>
- Santangelo, G., Trojano, L., Barone, P., Errico, D., Grossi, D., & Vitale, C. (2013). Apathy in Parkinson's disease: Diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behavioural Neurology*, 27(4), 501–513. <https://doi.org/10.3233/BEN-129025>
- Schapira, A. H., & Jenner, P. (2011). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(6), 1049–1055. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>
- Schapira, A. H. V., Emre, M., Jenner, P., & Poewe, W. (2009). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 16(9), 982–989. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02697.x>
- Schapira, A. H. V., & Olanow, C. W. (2008). Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64(S2), S47–S55. <https://doi.org/10.1002/ana.21460>

- Schirinzi, T., Di Lazzaro, G., Sancesario, G. M., Summa, S., Petrucci, S., Colona, V. L., Bernardini, S., Pierantozzi, M., Stefani, A., Mercuri, N. B., & Pisani, A. (2020). Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features. *Neurobiology of Aging*, *90*, 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.012>
- Secker, D. L., & Brown, R. G. (2005). Cognitive behavioural therapy (CBT) for carers of patients with Parkinson's disease: A preliminary randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 491–497. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.042291>
- Seeman, T. E., Kaplan, G. A., Knudsen, L., Cohen, R., & Guralnik, J. (1987). Social network ties and mortality among the elderly in the Alameda County Study. *American Journal of Epidemiology*, *126*(4), 714–723. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114711>
- Sekułowicz, M., & Kwiatkowski, P. (2013). Wypalanie się sił u rodziców dzieci z niepełnosprawnością – konstrukcja nowego narzędzia badawczego. *Studia Edukacyjne*, *25*, 29–50.
- Semiatin, A. M., & O'Connor, M. K. (2012). The relationship between self-efficacy and positive aspects of caregiving in Alzheimer's disease caregivers. *Aging & Mental Health*, *16*(6), 683–688. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.651437>
- Sharma, J. C., Ross, I. N., Rascol, O., & Brooks, D. (2008). Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: The significance of levodopa dose per kilogram body weight. *European Journal of Neurology*, *15*(5), 493–496. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02106.x>
- Sherman, E., Hrabok, M., & Tan, J. (2023). *Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford University Press.

- Shin, H., Lee, J.-Y., Youn, J., Kim, J. S., & Cho, J. W. (2012). Factors contributing to spousal and offspring caregiver burden in Parkinson's disease. *European Neurology*, *67*(5), 292–296. <https://doi.org/10.1159/000335577>
- Shin, H., Youn, J., Kim, J. S., Lee, J.-Y., & Cho, J. W. (2012). Caregiver burden in Parkinson disease with dementia compared to Alzheimer disease in Korea. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *25*(4), 222–226. <https://doi.org/10.1177/0891988712464819>
- Sitek, E. J., Sołtan, W., Wieczorek, D., Robowski, P., & Sławek, J. (2011). Self-awareness of memory function in Parkinson's disease in relation to mood and symptom severity. *Aging and Mental Health*, *15*(2), 150–156. Scopus. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.508773>
- Sławek, J. (2014). *Parkinson's disease—How to properly diagnose and effectively and safely treat?*
- Sławek, J., Jasińska-Myga, B., & Wieczorek, D. (2006). Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*, *2*(4), Article 4.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: Validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Spalletta, G., Girardi, P., Caltagirone, C., & Orfei, M. D. (2012). Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *29*(4), 761–772. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111886>

- Špica, V., Pekmezović, T., Svetel, M., & Kostić, V. S. (2013). Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 260(1), 131–137. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6600-9>
- Stańczak, J. (2013). *MMSE - Krótka Skala Oceny Umysłowego*. Pracownia Testów Psychologicznych.
- Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.019>
- Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2018). The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*, 118, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.042>
- Starkstein, S. E., Brockman, S., Bruce, D., & Petracca, G. (2010). Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(4), 378–383. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.4.378>
- Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(10), 1088–1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
- Starkstein, S. E., Mizrahi, R., Capizzano, A. A., Acion, L., Brockman, S., & Power, B. D. (2009). Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(3), 259–265. <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.3.259>

- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63(3), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s004269900007>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1481), 901–915. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2096>
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Picton, T. W., Binns, M. A., Macdonald, R., Borowiec, A., & Katz, D. I. (2005). Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia*, 43(3), 396–417. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.010>
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D., & Izukawa, D. (2001). The trail making test: A study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, 13, 230–239. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.13.2.230>
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 191–211. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb38140.x>
- Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, L., Paraizo Leite, R. E., Sales, M. C., Nitrini, R., Brucki, S. M., Morillo, L. S., Magaldi, R. M., & Fregni, F. (2014). Effects of a Non-focal Plasticity Protocol on Apathy in Moderate Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Sham-controlled Trial. *Brain Stimulation*, 7(2), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.003>
- Szepietowska, E. M., Hasic, T., & Jańczyk-Mikoś, A. (2012). Fluencja słowna i niewerbalna w różnych stadiach i formach choroby Parkinsona. [Verbal and nonverbal fluency in different stages and forms of Parkinson's disease.]. *Psychogeriatrya Polska*, 9, 137–148.

- Szepietowska, E. M., Okuniewska, H., & Bartosz, K. (2015). Funkcje wykonawcze u osób z chorobą Parkinsona bez objawów otępienia. Czy chorzy o różnym poziomie wglądu we własne kompetencje wykonawcze różnią się sprawnością funkcji wykonawczych?: The executive functions of patients with Parkinson's disease without dementia. Do patients with different levels of insight into their own executive functions differ in executive competences? *Neuropsychiatry & Neuropsychology / Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, *10*(2), 55–63.
- Szeto, J. Y. Y., Mowszowski, L., Gilat, M., Walton, C. C., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2016). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Impact on Caregiver Outcomes. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(3), 589–596. <https://doi.org/10.3233/JPD-160823>
- Tan, S. B., Williams, A. F., & Morris, M. E. (2012). Experiences of caregivers of people with Parkinson's disease in Singapore: A qualitative analysis. *Journal of Clinical Nursing*, *21*(15–16), 2235–2246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04146.x>
- Tanji, H., Koyama, S., Wada, M., Kawanami, T., Kurita, K., Tamiya, G., Saito, N., Suzuki, K., Kato, T., Anderson, K. E., Gruber-Baldini, A. L., Fishman, P. S., Reich, S. G., Weiner, W. J., & Shulman, L. M. (2013). Comparison of caregiver strain in Parkinson's disease between Yamagata, Japan, and Maryland, The United States. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(6), 628–633. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.014>
- Tay, J., Tuladhar, A. M., Hollocks, M. J., Brookes, R. L., Tozer, D. J., Barrick, T. R., Husain, M., de Leeuw, F.-E., & Markus, H. S. (2019). Apathy is associated with large-scale white matter network disruption in small vessel disease. *Neurology*, *92*(11), e1157–e1167. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007095>
- Taylor, J., Anderson, W. S., Brandt, J., Mari, Z., & Pontone, G. M. (2016). Neuropsychiatric Complications of Parkinson Disease Treatments: Importance of Multidisciplinary Care.

The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 24(12), 1171–1180.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.017>

Terracciano, A., Artese, A., Yeh, J., Edgerton, L., Granville, L., Aschwanden, D., Luchetti, M., Glueckauf, R. L., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Katz, P. (2020). Effectiveness of Powerful Tools for Caregivers on Caregiver Burden and on Care Recipient Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(8), 1121-1127.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.11.011>

Theeuwes, J. (2013). Feature-based attention: It is all bottom-up priming. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1628), 20130055. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0055>

Theleiteris, C., Siarkos, K., Politis, A. A., Katirtzoglou, E., & Politis, A. (2018). A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(2), e177–e192. <https://doi.org/10.1002/gps.4783>

Thevathasan, W., Debu, B., Aziz, T., Bloem, B. R., Blahak, C., Butson, C., Czernecki, V., Foltynie, T., Fraix, V., Grabli, D., Joint, C., Lozano, A. M., Okun, M. S., Ostrem, J., Pavese, N., Schrader, C., Tai, C.-H., Krauss, J. K., Moro, E., & on behalf of the Movement Disorders Society PPN DBS Working Group in collaboration with the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. (2018). Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Movement Disorders*, 33(1), 10–20. <https://doi.org/10.1002/mds.27098>

Tipper, S. P. (2001). Does negative priming reflect inhibitory mechanisms? A review and integration of conflicting views. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 54(2), 321–343. <https://doi.org/10.1080/713755969>

- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)
- Turró-Garriga, O., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., Conde-Sala, J. L., de Gracia Blanco, M., & López-Pousa, S. (2013). Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(3), 291–297. <https://doi.org/10.1002/gps.3824>
- Valentino, V., Iavarone, A., Amboni, M., Moschiano, F., Picillo, M., Petretta, V., & Cicarelli, G. (2018). Apathy in Parkinson's disease: Differences between caregiver's report and self-evaluation. *Functional Neurology*, 33(1), 31–35. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2018.33.1.031>
- Vallesi, A., Shallice, T., & Walsh, V. (2007). Role of the Prefrontal Cortex in the Foreperiod Effect: TMS Evidence for Dual Mechanisms in Temporal Preparation. *Cerebral Cortex*, 17(2), 466–474. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj163>
- Vanderwerker, L. C., Laff, R. E., Kadan-Lottick, N. S., McColl, S., & Prigerson, H. G. (2005). Psychiatric Disorders and Mental Health Service Use Among Caregivers of Advanced Cancer Patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(28), 6899–6907. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.370>
- Wang, Y., Isoda, M., Matsuzaka, Y., Shima, K., & Tanji, J. (2005). Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey. *Neuroscience Research*, 53(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.05.005>
- Wang, Y.-X., Zhao, J., Li, D.-K., Peng, F., Wang, Y., Yang, K., Liu, Z.-Y., Liu, F.-T., Wu, J.-J., & Wang, J. (2017). Associations between cognitive impairment and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 7(6), e00719. <https://doi.org/10.1002/brb3.719>

- Watson, G. S., & Leverenz, J. B. (2010). Profile of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Brain Pathology*, 20(3), 640–645. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00373.x>
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., & Lang, A. E. (2010). Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Archives of Neurology*, 67(5), 589–595. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.65>
- Weintraub, D., Mamikonyan, E., Papay, K., Shea, J. A., Xie, S. X., & Siderowf, A. (2012). Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease—Rating Scale. *Movement Disorders*, 27(2), 242–247. <https://doi.org/10.1002/mds.24023>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2005). Dimensions of Executive Function in Parkinson's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(2–3), 140–144. <https://doi.org/10.1159/000087043>
- Weintraub, D., Posavi, M., Fontanillas, P., Tropea, T. F., Mamikonyan, E., Suh, E., Trojanowski, J. Q., Cannon, P., Van Deerlin, V. M., Team, 23andMe Research, & Chen-Plotkin, A. S. (2022). Genetic prediction of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(7), 936–949. <https://doi.org/10.1002/acn3.51569>
- Wetmore, J. B., Li, S., Yan, H., Irfan, M., Rashid, N., Peng, Y., Gilbertson, D. T., & Shim, A. (2019). Increases in institutionalization, healthcare resource utilization, and mortality risk associated with Parkinson disease psychosis: Retrospective cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 68, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.018>

- White, T. L., Sadikot, A. F., & Djordjevic, J. (2016). Metacognitive knowledge of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *104*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.01.004>
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory Deficits in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(5), 738–754. <https://doi.org/10.1080/13803390590954236>
- Wibawa, P., Zombor, R., Dragovic, M., Hayhow, B., Lee, J., Panegyres, P. K., Rock, D., & Starkstein, S. E. (2020). Anosognosia Is Associated With Greater Caregiver Burden and Poorer Executive Function in Huntington Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *33*(1), 52–58. <https://doi.org/10.1177/0891988719856697>
- Wieczorek, D., Sitek, E. J., Wójcik, J., & Sławek, J. (2013). Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona—Obraz kliniczny i aktualne kryteria diagnostyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*, *9*(3), Article 3.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1787–1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*. Thames Valley Test Company.
- Winter, Y., Balzer-Geldsetzer, M., Spottke, A., Reese, J. P., Baum, E., Klotsche, J., Rieke, J., Simonow, A., Eggert, K., Oertel, W. H., & Dodel, R. (2010). Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany. *European Journal of Neurology*, *17*(9), 1156–1163. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02984.x>
- Wittmann, M. (2013). The inner sense of time: How the brain creates a representation of duration. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/nrn3452>

- Woodward, T. S., Bub, D. N., & Hunter, M. A. (2002). Task switching deficits associated with Parkinson's disease reflect depleted attentional resources. *Neuropsychologia*, *40*(12), 1948–1955. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00068-4)
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*.
- World Health Organization. (2022). *ICD 11: International classification of diseases (11th revision)*. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
- Woropay-Hordziejewicz, N. A., Buźniak, A., Lawendowski, R., & Atroszko, P. A. (2022). Compulsive Study Behaviors Are Associated with Eating Disorders and Have Independent Negative Effects on Well-Being: A Structural Equation Model Study among Young Musicians. *Sustainability*, *14*(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/su14148617>
- Xu, J., Zhang, J., Wang, J., Li, G., Hu, Q., & Zhang, Y. (2016). Abnormal fronto-striatal functional connectivity in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *613*, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.041>
- Xu, Y., Yang, J., & Shang, H. (2016). Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Translational Neurodegeneration*, *5*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0058-0>
- Yates, L. A., Ziser, S., Spector, A., & Orrell, M. (2016). Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: Systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, *28*(11), 1791–1806. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001137>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A

preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Yoo, H. S., Chung, S. J., Lee, Y. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2019). Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 266(7), 1601–1610. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09297-x>

Yoo, H. S., Chung, S. J., Lee, Y. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2020). Cognitive anosognosia is associated with frontal dysfunction and lower depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 27(6), 951–958.
<https://doi.org/10.1111/ene.14188>

Zarit, S. H., Reever, K. E., & Bach-Peterson, J. (1980). Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*, 20(6), 649–655.
<https://doi.org/10.1093/geront/20.6.649>

Zhang, L., Zhang, Y., & Zhao, Z.-Q. (2005). Anterior cingulate cortex contributes to the descending facilitatory modulation of pain via dorsal reticular nucleus. *The European Journal of Neuroscience*, 22(5), 1141–1148. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04302.x>

Spis załączników

Załącznik 1

Protokół do systematycznego przeglądu

Załącznik 2

Zgoda Komisji Etyki na przeprowadzenie badania

Załącznik 3

Wniosek grantowy z konkursu Preludium 17

Załącznik 4

Badanie wstępne i badanie wykonalności projektu

Spis tabel

Tabela 1 Objawy osiowe i dodatkowe w przebiegu choroby Parkinsona.....	15
Tabela 2 Kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona.....	27
Tabela 3 Otępienie prawdopodobne w przebiegu choroby Parkinsona.....	28
Tabela 4 Najnowsze kryteria diagnostyczne apatii w przebiegu chorób o charakterze otępiennym.....	43
Tabela 5 Chronologiczne zestawienie systematycznych przeglądów i metaanaliz dotyczących negatywnych konsekwencji i sprawowania opieki w przebiegu choroby Parkinsona.....	73
Tabela 6 Hipotetyczne procesy przedniego systemu uwagowego zaangażowane w wykonanie podtestów ROBBIA	108
Tabela 7 Dane demograficzne i kliniczne w podziale na badane grupy	113
Tabela 8 Liczba i procent osób reprezentujących typowy wzorzec zaburzeń energetyzacji we wszystkich badanych grupach klinicznych	124
Tabela 9 Czasy reakcji zestawione w zależności od czasu trwania interwałów pomiędzy bodźcami (krótkie vs długie ISI) w badanych grupach w próbie 1	131
Tabela 10 Czasy reakcji zestawione w zależności od czasu trwania interwałów pomiędzy bodźcami (krótkie vs długie ISI) w badanych grupach w próbie 2	131
Tabela 11 Regresja logistyczna - krótkie vs długie ISI w próbie 1	132
Tabela 12 Regresja logistyczna - krótkie vs długie ISI w próbie 2	132
Tabela 13 Średnia ilość popełnianych błędów negatywnych i pozytywnych w próbie 2 w podziale na badane grupy.....	133
Tabela 14 Średnia ilość popełnianych błędów negatywnych i pozytywnych w próbie 3 w podziale na badane grupy.....	133
Tabela 15 Średnia ilość popełnianych błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 4 w podziale na badane grupy.....	134
Tabela 16 Regresja logistyczna - liczba błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 2.....	134
Tabela 17 Regresja logistyczna - liczba błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 3.....	135
Tabela 18 Regresja logistyczna - liczba błędów pozytywnych i negatywnych w próbie 4.....	135
Tabela 19 Współczynniki korelacji r-Pearsona pomiędzy średnimi czasami reakcji oraz deklaracyjnym nasileniem objawów apatii.....	140
Tabela 20 Korelacje współczynnika r-Pearsona pomiędzy nasileniem objawów apatii, depresji oraz anozognozą.....	144
Tabela 21 Dane socjodemograficzne opiekunów	147
Tabela 22 Korelacje r-Pearsona pomiędzy poczuciem obciążenia opiekunów oraz jakością ich życia a nasileniem choroby Parkinsona	148
Tabela 23 Korelacje r-Pearsona pomiędzy poczuciem obciążenia opiekunów oraz jakością ich życia a energetyzacją, monitoringiem oraz anozognozą.....	149

Spis rysunków

Rysunek 1 Model czynników przyczyniających się do depresji i obniżonej jakości życia opiekunów.....	75
Rysunek 2 Hipotetyczne procesy apatii.....	82
Rysunek 3 Do tej pory zaobserwowane związki pomiędzy apatią, anozognozą oraz zaburzeniami funkcji wykonawczych w przebiegu choroby Parkinsona	82
Rysunek 4 Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 1 - prosty czas reakcji	115
Rysunek 5 Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 2 - czas reakcji z wyborem	116
Rysunek 6 Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 3 - czas reakcji z wyborem i wskazówką pojawiającą się 1 s przed bodźcem kardynalnym	117
Rysunek 7 Mediany czasów reakcji w badanych grupach w próbie 4 - czas reakcji z wyborem i wskazówką pojawiającą się 3s przed bodźcem kardynalnym	118
Rysunek 8 Mediany czasów reakcji w grupie porównawczej (GP) we wszystkich 4 próbach	119
Rysunek 9 Mediany czasów reakcji wszystkich osób badanych z chorobą Parkinsona.....	120
Rysunek 10 Mediany czasów reakcji w grupie osób chorych bez zaburzeń poznawczych (PD w normie) w 4 próbach.....	121
Rysunek 11 Mediany czasów reakcji w grupie osób chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (PD-MCI) w 4 próbach.....	122
Rysunek 12 Mediany czasów reakcji w grupie osób chorych z demencją (PDD) w 4 próbach	123
Rysunek 13 <i>Czasy reakcji w próbie 1 w grupie MCI - podtyp zaburzenia wykonawcze (1) i MCI nie wykonawcze (2)</i>	125
Rysunek 14 <i>Czasy reakcji w próbie 2 w grupie MCI - podtyp wykonawczy (1) i MCI nie wykonawcze (2)</i>	126
Rysunek 15 <i>Czasy reakcji w próbie 3 w grupie MCI - podtyp zaburzenia wykonawcze (1) i MCI nie wykonawcze (2)</i>	127
Rysunek 16 <i>Czasy reakcji w próbie 4 w grupie MCI - podtyp zaburzenia wykonawcze (1) i MCI nie wykonawcze (2)</i>	128
Rysunek 17 Mediany czasów reakcji w grupie osób z MCI o podtypie wykonawczym.....	129
Rysunek 18 Apatia w ocenie opiekunów w badanych grupach.....	137
Rysunek 19 Deklaratywne wyniki osób chorych w kwestionariuszu apatii w podziale na grupy kliniczne.....	138
Rysunek 20 Różnice pomiędzy wynikami samooceny i oceny opiekuna w zakresie nasilenia objawów apatii w podziale na trzy grupy kliniczne.....	139
Rysunek 21 Nasilenie apatii wśród chorych w podziale na osoby spełniające specyficzne kryterium zaburzeń energetyzacji i niespełniające takich kryteriów	141
Rysunek 22 Różnice pomiędzy osobami z MCI o podtypie wykonawczym (1) i innym niż wykonawczy (2).....	142
Rysunek 23 Różnice pomiędzy samooceną chorego a deklaracją opiekuna w zakresie nasilenia zaburzeń funkcji wykonawczych w grupach klinicznych	143
Rysunek 24 Nasilenie anozognozi wśród chorych z MCI o podtypie wykonawczym (1) i nie wykonawczym (2).....	145

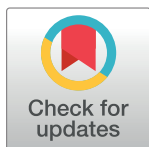
STUDY PROTOCOL

The impact of cognitive impairment of individuals with Parkinson's disease on their caregivers' mental health: A systematic review protocol

Paulina Beata Golińska^{1*}, Łucja Bieleninik^{2,3}, Michał Harciarek¹, Mariola Bidzan²

1 Department of Neuropsychology, Faculty of Social Sciences, Institute of Psychology, University of Gdansk, Gdansk, Poland, **2** Department of Clinical and Health Psychology, Faculty of Social Sciences, Institute of Psychology, University of Gdansk, Gdansk, Poland, **3** GAMUT-The Grieg Academy Music Therapy Research Centre, NORCE Norwegian Research Centre, Bergen, Norway

* paulina.golinska@ug.edu.pl



Abstract

Introduction

Parkinson's disease is a motor disease, the second most common neurodegenerative disorder with cardinal symptoms including bradykinesia, rigidity, and rest tremor accompanied by cognitive difficulties. The caregivers play a crucial role for individuals with Parkinson's disease; however, many of them may suffer from high caregiver burden and mental health deterioration. This protocol of a systematic review presents a methodology of the review about the impact of cognitive impairment of individuals with Parkinson's disease on their caregivers' mental health.

Material and methods

Research will be identified by combining electronic databases searching and hand searching. The following databases will be included: Medline, PsycInfo, Web of Sciences, Cochrane, CINAHL, Embase and Scopus. The inclusion and exclusion criteria followed to PECOS model. The population of informal caregivers is defined as family members providing care on a patient with Parkinson's disease. Exposure is linked with the evaluation of a cognitive functioning and outcome is defined as mental health among caregivers of individuals with Parkinson's disease. We will include two types of studies: observational and intervention. Both, screening and eligibility will be done by two independent reviewers. Study quality will be assessed by two authors independently. Data will be extracted by two reviewers independently and will follow a pre-pilot extraction form. Any discrepancies will be resolved by discussion or/and consultation with another reviewer. The synthesis without meta-analysis (SWiM) guidelines will be used to report on included studies data. The meta-analysis with usage the statistical software R version 4.1.2 (2021-11-01) "Bird Hippie" and R metaphor package 3.0–2 of will be conducted if possible.

OPEN ACCESS

Citation: Golińska PB, Bieleninik Ł, Harciarek M, Bidzan M (2022) The impact of cognitive impairment of individuals with Parkinson's disease on their caregivers' mental health: A systematic review protocol. PLoS ONE 17(7): e0271480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271480>

Editor: Alessandra Coin, Clinica Geriatrica, ITALY

Received: April 20, 2022

Accepted: July 1, 2022

Published: July 19, 2022

Copyright: © 2022 Golińska et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: No datasets were generated or analysed during the current study. All relevant data from this study will be made available upon study completion.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Discussion

The goal of this systematic review is to present the association between caregivers' mental health problems and their proteges' cognitive impairment. It will enable to identify the gaps in literature and its methodology giving the suggestions for further research.

Protocol registration

Protocol registration number in PROSPERO: [CRD42022296670](https://doi.org/10.1186/1745-6215-296670)

Introduction

Neurodegenerative disorders are the significant source of disability requiring specialist care, like in a case of Parkinson's disease being the second most common disorder [1]. In 2016, approximately 6.1 million individuals were diagnosed by Parkinson's disease worldwide and the prognosis is growing [2]. Parkinson disease affects about 2% of men population and 1–3% women in USA, with a high variability of estimates worldwide and with a rising trend [3]. Prevalence of Parkinson's disease cases increases more rapidly than other neurodegenerative disorders [4, 5].

For a long period of time, Parkinson's disease has been considered as a typical motor disease [6]. The cardinal motor symptoms of Parkinson's disease include bradykinesia, rigidity, rest tremor, and postural disability [7]. Currently, the disease picture is more complex and includes additionally nonmotor symptoms, such as: autonomic dysfunction, psychiatric disturbances, and cognitive decline [2]. Also, it has been demonstrated that in Parkinson's disease the presence of both motor and nonmotor symptoms is related to dopamine deficiency in substantia nigra, which also impairs the functioning of the fronto-striatal networks [8, 9]. Variety of potential manifestations of nonmotor symptoms forms different disease profiles in patients [10]. Moreover, cognitive difficulties may appear only in some individuals, typically at more advanced disease stage. The severity of cognitive difficulties may change with the disease progression—from mild cognitive impairment, mild dementia to advanced dementia [11]. The profile of cognitive impairment in Parkinson's disease is specific and differs from cognitive profile observed in other neurodegenerative disorders. For instance, Alzheimer's disease is characterized by a relatively more global decline encompassing episodic memory impairment, visuospatial problems, language disturbances and dysexecutive syndrome [12, 13]. Previous studies conducted among caregivers of individuals with Alzheimer disease indicated that cognitive decline is strongly related to worsening or lack of dependency in activities of daily living and considered as crucial manifestation of neurodegenerative disorders contributing to caregiver's burden and mental health impairment [14, 15].

In the light of constantly aging population, neurodegenerative disorders are important social problem, especially with regard to resources needed for providing the financial, organizational, and psychological care [16]. The costs of dementia are enormous worldwide and the economic burden increases with the growing prevalence of dementia. Only in United States, in 2015 the costs of care of dementia have reached \$818 billion, giving an increase of 35% in comparison to 2010. The same study suggests that costs of informal and social care constitute similar proportions of dementia care total costs [17], what points to the role of family members in the process of caregiving. Importantly, for Parkinson's disease alone, in 2017 the costs for a total of only diagnosed individuals with this disease in the U.S. reached \$51.9 billion [18].

It has been proven that caregiving may be an overwhelming challenge for people providing informal care (not being the healthcare professionals or not having the medical background) [19]. The role of caregiver becomes more challenging and important in case when their care recipients with Parkinson's disease experience cognitive impairment or dementia [20]. In many caretaking relatives, the high responsibility and expectations may cause feeling of burden and mental health adverse outcomes such as the presence of depression, high anxiety level, and strain [21, 22]. Therefore, family informal caregivers of people diagnosed with neurodegenerative disorders are still at the scientists' interest center, whose aim is to identify the most important factors contributing to higher burden and mental health problems. This, in turn, would allow for implementing the most accurate therapeutical and psychoeducational programs as a way of help and support.

Considering the growing interest in caregivers' mental health, high prevalence of Parkinson's disease worldwide as well as the disease associated cognitive decline and dementia, it is relevant and interesting to evaluate whether there is an impact of cognitive difficulties of individuals with Parkinson's disease on caregivers' mental health. According to the authors best knowledge, there is no systematic review nor meta-analysis on impact of cognitive impairment of individuals with Parkinson's disease on their caregivers' mental health. To date, only one critical review was published [23]; however, this paper is limited in its scope on caregivers' burden phenomenon in Parkinson's disease. Therefore, there is still a need for a rigorous systematic review in which the impact of cognitive impairment in individuals with Parkinson's disease on their caregivers' mental health is analyzed. Thus, the aim of this paper is to present the protocol of aforementioned systematic review.

Material and methods

The protocol has been created according to the Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P, [S1 File](#)) [24] and was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database (registration number: CRD42022296670). The following main research question has been posted: How does the cognitive impairment of individuals with Parkinson's disease impact on their caregivers' mental health?

In line with the aforementioned research question, the objective of this systematic review is to assess the impact of cognitive impairment in individuals with Parkinson's disease on caregivers' mental health.

Eligibility criteria

Studies will be selected according to the eligibility criteria outlined below.

Population: We will include studies of informal caregivers defined as family members providing care on patient with Parkinson's disease. The individuals with Parkinson's disease must be diagnosed with idiopathic Parkinson's disease, confirmed by neurologists according to DSM-5 [25], or similarly as based on earlier versions of the DSM or the International Classification of Diseases-ICD [26]. We will exclude studies of informal caregivers of atypical Parkinson's diseases due to different cognitive profiles in this population.

Intervention/Exposure: The review will include studies regardless of the type of intervention. By the term "cognitive functioning" we understand all cognitive processes such as attention, memory, visuo-spatial skills, gnosis, praxis, language not excluding executive functions. We will include studies with two approaches to cognitive functioning measurement. Firstly, studies, in which the cognitive status of individuals with Parkinson's disease was assessed objectively with neuropsychological tests (not based on declarative information of caregivers)

and secondly, studies, in which caregivers were asked to declare about the care recipient with PD cognitive status. The methods, which could be potentially used in studies with objective neuropsychological assessment were inter alia: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [27], Addenbrooke Cognitive Examination III (ACE-III) [28], Rey-Osterrieth complex figure [29], Californian Verbal Learning Test, (CVLT) [30], Clock Drawing Test [31], Verbal Fluency test [32]. The studies, in which only Mini-Mental State Examination was used to assess cognitive status will be excluded, since this measure is not a recommended screening tool for Parkinson's disease and the results might be misleading [33].

Comparator/Control: Does not apply in this systematic review.

Outcomes: In this study the outcome is defined as mental health among caregivers of individuals with Parkinson's disease. We aim to include the following outcomes: caregiver depression, caregiver anxiety, caregiver stress, caregiver burden, caregiver distress, caregiver burnout, caregiver strain, and remaining related terms.

Study design: We will include prospective cohort studies and cross-sectional addressing caregivers' mental health and prospective studies of intervention effects with a control group (both randomized and non-randomized controlled).

Location: We do not impose any restrictions on the area of the conducted research.

Search strategy and information sources

Research will be identified by combining electronic databases searching and hand searching. The following electronic databases will be screen by one reviewer: Medline, PsycInfo, Web of Sciences, Cochrane, CINAHL, Embase and Scopus. The search will not be restricted to language (only if an English language translation of the abstract will be available), sample size or year of publication. In case of non-English publications, we will contact corresponding authors via correspondence e-mail to clarify the compliance with the inclusion criteria. Unpublished studies such as conference abstracts, book chapters, books, dissertation will be excluded. Reference lists of the included original articles along with existing systematic review papers will be checked to identify additional studies.

Literature search strategies will be developed using Medical Subject Headings or equivalent along with the free text word terms/words related to the Parkinson's disease and potential consequences for caregivers' mental health. These terms will be implemented using the Boolean operators "and/or" along with proximity operators (parentheses and quotations) for each database. The search strategy was piloted for PubMed database (see [S2 File](#)) in order to find the most relevant keywords. The search will be supervised by a specialist librarian if needed.

Study selection

One reviewer will search electronic databases and handsearch the reference list of the included review articles and original articles. All references from each electronic databases will be extracted to EndNote. At this stage, duplicate reports of the same study will be detected and removed. Screening will be done by two independent reviewers, based on titles and abstracts. Disagreement between them will be resolved by discussion or in consultation with a third reviewer if needed. In the second step, full-text articles will be obtained and assessed by two reviewers independently. Disagreement between reviewers will be resolved by discussion. If no agreement can be reached, third reviewer will support and mediate the decision of the study final inclusion or exclusion. When needed, we will contact study investigators to clarify the study eligibility. Both screening and eligibility will be done in a standardized manner following *a priori* eligibility criteria. Inclusion and exclusion criteria will be piloted on a sample of reports to ensure that the criteria can be applied consistently by two reviewers. At this stage,

information about exclusion will be gathered and reported. Eligibility criteria for each study will be assessed in order of importance, so that the first 'no' response will be reported as the primary reason for exclusion of the study, and the remaining criteria will not be assessed. Agreement between two reviewers will be calculated by using K statistics [34]. At the final step of the selection process, the care will be undertaken to link together multiple reports of the same study. One reviewer will check the following items for comparing reports: author names; location and setting, specific details of the interventions (for interventional research), numbers of participants and baseline data; and date and duration of the study. We will contact a corresponding author if uncertainties remain. All studies that meet the eligibility criteria will be included in the systematic review. Selection process will be presented on the PRISMA flow chart [35].

Data extraction

An electronic data extraction form will be created in advance and piloted on a sample of report to check the existence of coding instructions for the data collection form. Data will be retrieved by two authors extracting the data from the eligible papers independently. Disagreements between them will be resolved through discussion or in consultation with a third reviewer. In addition, we will contact a corresponding author via e-mail to obtain missing data or resolve concerns if necessary. In case of multiple reports of the same study, we will extract data from each report separately and combine information across multiple data collection forms afterwards. After study results are split according to clinical characteristics, we will retain subgroups assigned prospectively, e.g. to intervention vs. control, or divisions between clinical characteristics and cognitive outcome measurement, because they might contain important information on heterogeneity. We will extract baseline data regardless of number of time points.

Data items. The following information will be extracted from the studies:

1. Author last name and year of publication
2. Country
3. Study design (O—observational; I- interventional)
 - 3a In case of observational: cohort studies vs. cross-sectional
 - 3b In case of interventional: randomized vs. non-randomized controlled
 - 3c Intervention type
4. Follow up: duration in months and attrition rate.
 - 5a Sample size of individuals with Parkinson's disease (N of participant analyzed)
 - 5b Sample size of caregivers (N of participant analyzed)
- 6 Demographic characteristics of Parkinson's disease including:
 - 6a age (M, SD, range as reported)
 - 6b sex (% of male)
 - 6c Parkinson's disease duration (in months)
- 7 Demographic characteristics of caregivers including:
 - 7a age (M, SD, range as reported),

7b sex (% of male),

7c kinship with the individual with Parkinson's disease (as reported) (% of spouses, wife, children, siblings)

8. Clinical characteristics

8a severity of the disease measured with UPDRS (M, SD, range as reported)

8b severity of the disease measured with Hoehn-Yahr scale (M, SD, range as reported)

8c Levodopa daily dose (M, SD, range as reported)

9 Cognitive outcome measurement

The examples of outcomes we expect to find in studies are as follows:

Montreal Cognitive Assessment (M, SD, range, min. and max es reported)

Addenbrooke Cognitive Examination III (M, SD, range, min. and max es reported)

Rey-Osterrieth complex figure (M, SD, range, min. and max es reported)

Californian Verbal Learning Test (M, SD, range, min. and max es reported)

Clock Drawing Test (M, SD, range, min. and max es reported)

Verbal Fluency test (M, SD, range, min. and max es reported)

Furthermore, we will also collect all data from other tools, since we can not make provision for all types of tests used in studies on this level.

Outcomes and prioritization

In this systematic review, the outcome is defined as mental health among caregivers of individuals with Parkinson's disease. Systematic review and meta-analysis (if possible) will be performed for the following main outcomes: caregiver' depression, caregiver' anxiety, caregiver' stress. We will collect data on the following secondary outcomes: caregiver burden, caregiver distress, caregiver burnout, caregiver strain. We expect mainly the correlation coefficients between outcomes and cognitive functioning as the results given in the papers.

Risk of bias and study quality evaluation

The risk of bias will be assessed independently by two reviewers. Any concerns or discrepancies will be resolved by consensus between authors or/and in consultation with reviewer specialized in methodology and statistics if needed. We will use two different measurement tools to assess quality of study in individual studies depending on the study design. In case of observational studies (cohort and cross sectional) we will use NIH quality assessment [26]. We will use all 14 criteria included in original Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Quality will be rated as poor for 0–4 questions, fair for 5–10 questions and good for 11–14 questions. In case of interventional studies, we will follow the Revised Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (RoB 2) for randomized trials [36] and the Risk Of Bias In Non-randomized Studies—of Interventions (ROBINS-I) tool for non-randomized studies [37]. Risk of bias in individual studies will be presented in a tabular manner represents three categories: high, low, or unclear risk bias.

Strategy for data synthesis

The synthesis without meta-analysis (SWiM) guidelines is proposed as the most suitable approach facilitating transparent reporting on included studies data [38]. Screening will result in studies meeting inclusion criteria for each of the outcome we included in the review. Data synthesis for each outcome will be performed separately. In case of constructs overlapping, these will be combined and discussed together.

We suspect there will be limited scope for meta-analysis, subgroup analyses and meta-regression will be performed in meta-analysis if possible.

Continuous data will be recorded as the mean value. With usage of R Software (R Studio), we will present primary and secondary outcomes using forest plots in meta-analysis.

Statistical heterogeneity will be tested using the statistic I^2 , where from 0% to 40% might not be important; from 30% to 60% may represent moderate heterogeneity; from 50% to 90% may represent substantial heterogeneity; and from 75% to 100% stands for considerable heterogeneity. Pooling of outcomes across studies will be conducted using random-effects models. The pooled data will be computed using DerSimonian-Laird method. The 95% confidence interval will be estimated for the dichotomous outcomes if needed. Each outcome will be combined and calculated using the statistical software R version 4.1.2 (2021-11-01) "Bird Hippie" and R metaphor package 3.0–2 [39]. Subgroup analyses will be used to explore possible sources of heterogeneity including the following categorical predictors/predictor levels

1. divisions between diagnostic groups participant; subtype of cognitive impairment (executive difficulties vs other cognitive problems such as memory or visuo-spatial impairment),
2. caregivers' sex.

The sensitivity analysis will be performed based on the quality of publications to assess the robustness of the results.

Discussion

This systematic review will allow for better understanding the processes behind the caregivers functioning and enable to implement appropriate psychological and educational interventions. Previous studies demonstrated the adverse outcomes of mental health (inter alia depression and stronger stress) in caregivers of individuals with dementia [40, 41]. However, there is lack of clear evidence of similar relationship in caregivers of people with Parkinson's disease; this seems especially important since the cognitive profile of individuals with Parkinson's disease differs significantly from that of Alzheimer's disease. It is relevant to obtain strong evidence that "dysexecutive profile" typical for most patients with Parkinson's disease may lead to caregivers' mental health struggles, likely different than in a case of Alzheimer's disease. It is important for neuropsychologists' clinical practice to learn who to support caregivers and family system as well as to establish predictors contributing to higher caregivers' burden. There is also a need for psychoeducational programs supporting caregivers knowledge about providing care of individuals with Parkinson's disease. Hence, this study will fill the gap in knowledge about the impact of cognitive difficulties of affected individuals on their caregivers' mental health and facilitate health care providers, researchers, and policy makers the rational decision making. The proposed review may also point out the methodology weaknesses and limitations as well as delineate directions for future studies.

Supporting information

S1 File. PRISMA-P 2015 checklist.
(DOC)

S2 File. PUBMED search strategy.
(DOCX)

Acknowledgments

We would like to thank our colleagues, Artur Sawicki, for his help with meta-analysis' statistics description and Ilona Pocwierz-Marciniak for her wide knowledge about cognitive functions.

Author Contributions

Conceptualization: Paulina Beata Golińska, Łucja Bieleninik, Michał Harciarek.

Methodology: Łucja Bieleninik.

Project administration: Paulina Beata Golińska, Mariola Bidzan.

Supervision: Łucja Bieleninik, Mariola Bidzan.

Writing – original draft: Paulina Beata Golińska, Łucja Bieleninik, Michał Harciarek.

Writing – review & editing: Paulina Beata Golińska, Łucja Bieleninik, Michał Harciarek.

References

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29: 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/mds.25945> PMID: 24976103
2. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3) PMID: 30287051
3. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2021; 9: 776847. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847> PMID: 34950630
4. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7) PMID: 27751556
5. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8: S3–S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474> PMID: 30584159
6. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007; 22: 1623–1629. <https://doi.org/10.1002/mds.21586> PMID: 17546669
7. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020; 323: 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360> PMID: 32044947
8. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16: 507–510. <https://doi.org/10.1002/mds.1099> PMID: 11391746
9. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 Suppl 1: S85–86. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70027-X](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70027-X) PMID: 22166464
10. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 499–504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233> PMID: 24514863
11. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003; 60: 387–392. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387> PMID: 12633150
12. Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010; 20: 640–645. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00373.x> PMID: 20522089
13. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behavioral Sciences.* 2021; 11: 74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074> PMID: 34068064

14. Kawaharada R, Sugimoto T, Matsuda N, Tsuboi Y, Sakurai T, Ono R. Impact of loss of independence in basic activities of daily living on caregiver burden in patients with Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019; 19: 1243–1247. <https://doi.org/10.1111/ggi.13803> PMID: 31638736
15. Sørensen S, Duberstein P, Gill D, Pinquart M. Dementia care: mental health effects, intervention strategies, and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 961–973. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70599-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70599-3) PMID: 17052663
16. Sontheimer N, Konnopka A, König H-H. The Excess Costs of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2021; 83: 333–354. <https://doi.org/10.3233/JAD-210174> PMID: 34334395
17. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement*. 2017; 13: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150> PMID: 27583652
18. Yang W, Hamilton JL, Kopil C, Beck JC, Tanner CM, Albin RL, et al. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *npj Parkinsons Dis*. 2020; 6: 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0117-1>
19. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980; 20: 649–655. <https://doi.org/10.1093/geront/20.6.649> PMID: 7203086
20. Gallagher D, Ni Mhaolain A, Crosby L, Ryan D, Lacey L, Coen RF, et al. Dependence and caregiver burden in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011; 26: 110–114. <https://doi.org/10.1177/1533317510394649> PMID: 21233138
21. Martínez-Martín P, Benito-León J, Alonso F, Catalán MJ, Pondal M, Zamarbide I, et al. Quality of life of caregivers in Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 2005; 14: 463–472. <https://doi.org/10.1007/s11136-004-6253-y> PMID: 15892435
22. D'Amelio M, Terruso V, Palmeri B, Di Benedetto N, Famoso G, Cottone P, et al. Predictors of caregiver burden in partners of patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2009; 30: 171–174. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0024-z> PMID: 19189044
23. Mosley PE, Moodie R, Dissanayaka N. Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Critical Review of Recent Literature. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017; 30: 235–252. <https://doi.org/10.1177/0891988717720302> PMID: 28743212
24. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 4: 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1> PMID: 25554246
25. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. pp. xlv, 947. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
26. World Health Organization. ICD-11. In: International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.) [Internet]. [cited 2 Feb 2022]. Available: <https://icd.who.int/en>
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x> PMID: 15817019
28. Hodges John R., Larner A.J. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach Second Edition* Springer. Berlin: Springer; 2017.
29. Rey A, Osterrieth PA. Translations of excerpts from Andre Rey's Psychological examination of traumatic encephalopathy and P. A. Osterrieth's The Complex Figure Copy Test. *Clinical Neuropsychologist*. 1993; 7: 4–21.
30. Łojek, E., Stańczak, J. *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego*. Warszawa; 2010.
31. Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000; 15: 548–561. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200006\)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u) PMID: 10861923
32. Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment (4th Ed.)*. New York: Oxford University Press.; 2004.
33. Burdick DJ, Cholerton B, Watson GS, Siderowf A, Trojanowski JQ, Weintraub D, et al. People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. *Mov Disord*. 2014; 29: 1258–1264. <https://doi.org/10.1002/mds.25924> PMID: 25073717
34. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960; 20: 37–46. <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71> PMID: 33782057

36. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: i4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4898> PMID: [31462531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/)
37. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919> PMID: [27733354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733354/)
38. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020; 368: i6890. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6890> PMID: [31948937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948937/)
39. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*. 2010; 36: 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
40. Sallim AB, Sayampanathan AA, Cuttilan A, Ho R. Prevalence of Mental Health Disorders Among Caregivers of Patients With Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16: 1034–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.09.007> PMID: [26593303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593303/)
41. Ma M, Dorstyn D, Ward L, Prentice S. Alzheimers' disease and caregiving: a meta-analytic review comparing the mental health of primary carers to controls. *Aging Ment Health*. 2018; 22: 1395–1405. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1370689> PMID: [28871796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871796/)

Komisja Etyki
Ds. Projektów badawczych
przy Instytucie Psychologii UG

Gdańsk, 10.11.2020 r.

Opinia Komisji Etyki w sprawie wniosku nr 45/2020

Komisja Etyki ds. Projektów badawczych przy Instytucie Psychologii UG po zapoznaniu się z dokumentacją projektu badań

Pani mgr Pauliny Golińskiej

pt. Objawy charakterystyczne dla płatów czołowych w przebiegu choroby Parkinsona

(tj. wnioskiem do KE, projektem badawczym, narzędziami badawczymi, zobowiązaniem badacza do uzyskania świadomej zgody osób badanych uczestnictwa w badaniu, formularzem zgody na uczestnictwo w badaniu, spodziewanymi korzyściami z badania)

wydaje opinię pozytywną.

Zaprezentowany przez Panią

mgr Paulinę Golińską

projekt badawczy przy zachowaniu zaprezentowanej procedury, przy przestrzeganiu zobowiązania do uzyskiwania świadomej zgody badanych osób na udział w badaniu jest etycznie poprawny.

Komisja Etyki w składzie:

dr hab. Paweł Jurek, prof. UG - *przewodniczący*

dr hab. Michał Harciarek, prof. UG - *członek*

dr hab. Henryk Olszewski, prof. UG - *członek*

Przewodniczący Komisji Etyki

DYREKTOR
Instytutu Psychologii

dr hab. Paweł Jurek prof. UG

SCIENTIFIC GOAL

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative hypokinetic movement disorder with subcortical pathology characterized by motor deficits (Bergman & Deuschl, 2002). However, patients with Parkinson's disease usually also exhibit cognitive and behavioral impairments, even at early stages of the disease. Executive problems are the most frequently reported cognitive domain impairment, but cognitive functioning impairments differ from patient to patient—from problems in a single domain through more general deficits to dementia (Mindham & Hughes, 2000; Royall et al., 2002). The loss of dopamine in the substantia nigra leads to disruption in frontocortical-striatal loops, which is the most probable cause of cognitive decline, emphasizing the role of frontal lobes (Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1986; Cummings, 1993; Zgaljardic, Borod, Foldi & Mattis, 2003). Therefore, the goal of the proposed project is to investigate the relationships between symptoms characteristic of frontal lobe dysfunctions in PD patients, such as executive difficulties, apathy, and anosognosia, and their influence on quality of life and caregivers' burden.

Scientific aims and hypotheses:

The research goal is to investigate: (1) the **severity and the profile of executive function impairment in individuals with Parkinson's disease** without dementia (PD), with mild cognitive impairment (MCI-PD), and with dementia (PD-D); (2) the severity of apathy in the three groups of patients at three stages of advancement of the disease, showing a relationship between severity of the disease, individual executive functions, and severity of apathy; (3) relationships between the stage of the disease, type and severity of executive function problems, apathy, and the awareness of cognitive impairments—a lack of or limited awareness will be considered as anosognosia; (4) the relationship between particular cognitive difficulties, the stage of the disease, apathy, anosognosia, and the quality of life of patients and the feeling of burden of their caregivers.

1. The specific pattern of executive functions is still debated and the results from various studies are inconsistent. Meta-analysis of EF in PD demonstrated that the impairment in this domain is frequent; nonetheless detailed conclusions concerning assessment of particular executive abilities are unclear due to lack of specific measures for examining EF and the lack of reference to specific theories of executive functions (Kudlicka, Clare & Hindle, 2011). The dual theory of executive problems in patients with PD indicates that executive impairment will be observed regardless of the severity of the disease and suggests that cortical posterior cognitive deficits (like memory and language impairment), but not frontal dysfunctions, indicate a higher risk of dementia, leading to the dual syndrome hypothesis of cognition in PD (Kehagia, Barker & Robbins, 2013). Due to inconsistent conclusions from previous research, this project will examine executive function taking into consideration particular frontal abilities according to the well-verified executive function model designed by Stuss and Alexander (2007). This model was developed based on data from patients with focal frontal lesions, therefore this theory has a strong empirical basis (Alexander & Stuss, 2005).

Based on the previous researches, it is assumed that PD patients, both without cognitive impairment and with dementia, will present executive function difficulties. However, due to the hypokinetic nature of the disease (hypokinesia is a difficulty with action initiation), it is assumed that the greatest deterioration in PD patients will be in the energization component, but task-setting also will be impaired even at early stage of the disease.

2. According to Kirsch-Darrow et al., (2006), the high prevalence of apathy in PD patients may be a pattern specific to this disease. However, apathy is an ambiguous term, which manifests in various ways. According to Henri-Bharava, Stuss and Freedman (2018), apathy may be one of the manifestations of energization disorders, defined as weaker initiation processes. The researchers described an association between performance on traditional neuropsychological tests and the severity of apathy. However, correlations do not accurately explain the process of development of apathy. This is due to the lack of reference to the conceptual theories of executive functions and the lack of specificity of the tests used in research (Pluck & Brown, 2002). Furthermore deterioration in the range of tested abilities may be the result of disturbances in the process of initiating activities (Henri-Bharava, Stuss and Freedman, 2018). Therefore, it is difficult to determine the level of apathy in patients with more severe cases of the disease without controlling for the ability to initiate reactions and slow down psychomotor functions.

Hence, it is anticipated that executive difficulties will intensify with the progression of the disease, in analogy with the most severe cognitive impairments, the risk of apathy will increase (regardless of psychomotor slowdown). The most predictive factor of the apathy will be the energization component.

3. Anosognosia refers to lack of awareness or limited awareness of one's own symptoms. Lack of awareness or limited awareness of one's intellectual deficits is understood as lack of complaints about any cognitive functions by individuals who score below the norm in selected cognitive domains on an objective neuropsychological assessment (Nelis et al., 2011). In a study on a group of individuals with Alzheimer's disease (AD), anosognosia for cognitive impairment, i.e. lack of or limited awareness of one's own intellectual difficulties, was associated with structural changes in the frontal and temporal lobes, as well as

neuropsychological and neuropsychiatric problems such as apathy (Starkstein, Brockman, Bruce & Petracca, 2010). Little is known about the awareness of cognitive symptoms in individuals with PD.

It is hypothesised that a less accurate assessment of one's executive abilities would be associated with greater impairment of executive functions. Due to their common neuroanatomical correlates, it is expected that anosognosia will be positively correlated with apathy. This would be the first study selectively investigating executive functions, instead of using traditional tests that investigate several processes simultaneously. It is likely that anosognosia will be positively correlated with monitoring processes and task-setting.

4. A decided majority of studies concentrate on investigating the relationships/correlations between particular processes, however only a small number of studies take into account the influence of impairments presented by the patients on their quality of life and their caregiver's feeling of burden, while it has been shown that the caregivers of PD patients often feel burdened (Schrag, Jahanshahi & Quinn, 2000).

Thus, it is hypothesized that the stage of the disease and the severity of cognitive impairments will significantly predict the caregivers' burden. Moreover the severity of apathy and anosognosia will be positively related with the caregivers' feeling of burden, and the strongest relationship will be present in the caregivers of individuals who simultaneously exhibit cognitive impairments, apathy, and anosognosia. Moreover it is hypothesized that the component of executive functions which will have the strongest relationship with the feeling of burden of the caregivers will be energization, because it is one of the basic processes which will influence other functions and most likely will cause the greatest impairments in patients' everyday functioning and independence.

Current state of the area of research and significance of the project:

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease, a disorder of the extrapyramidal system associated with the loss of dopamine in the substantia nigra, also defined as hypertonic-hypokinetic syndrome. Hypokinesia is a difficulty with action initiation, which may be accompanied by difficulties in maintaining reactions (impersistence)—known as "action-intention disorders" (Heilman et al., 2012). Stuss and Aleksander (2007) described the process of initiating and maintaining actions as "energization" (Stuss, find a citation). Energization is one of several components in the Stuss model constituting executive functions. The model takes into consideration functional fractionation of the frontal lobes. On this basis, Stuss and Alexander (2007) considered the three aforementioned processes—energization, task setting, and monitoring—as components constituting an Anterior Attentional System, which is understood as executive attention. Until now, most studies investigating cognitive functioning in the course of PD used classical neuropsychological tests, which makes it difficult to interpret results (Royall et al., 2002). In this project will use an experimental procedure, so that the results can be interpreted in the context of particular processes which will also allow the identification of mutual relationships between selected executive functions and other symptoms associated with changes in frontal lobes, such as apathy or anosognosia, i.e. limited ability to assess one's own cognitive impairments. As far as we know, despite the fact that cognitive impairments are present even in newly diagnosed patients, because they are associated with the functioning of fronto-subcortical loops, no one, to date, has identified the course of executive processes forming the Anterior-Attentional System. Moreover the relationship between these components and apathy has not been verified. Moreover, little is known about anosognosia of cognitive impairments in Parkinson's disease, while anosognosia is also probably associated with changes in frontal lobes (Bruen et al., 2008). The results of this study may help in understanding the character and pattern of particular executive difficulties at different stages of the disease. Moreover, this study will allow for better understanding of the relations between symptoms typical of the frontal lobes, such as apathy or anosognosia, which will translate into extension of the current neuropsychiatric models and at the same time will be useful in neuropsychological examinations of patients.

WORK PLAN

Research concept: this project involves objective measurement of the disease's symptoms (physician's examination), as well as experimental and correlational elements. It consists of two stages. The first stage is a doctor's examination by a specialist of neurology, as well as a neuropsychological screening followed by detailed examination. The aim of the first stage is to assign the patients into one of the three groups: group I—patients without cognitive impairments (non-dPD); group II—patients with mild cognitive impairment (MCI-PD); and group III—patients with mild dementia (PDD). Stage II of the study is an experimental study, during which the components of the Anterior Attentional System, apathy, and anosognosia are measured. Immediately after the end of stage II, caregivers of individuals with PD will be assessed in terms of the severity of their sense of burden and their quality of life. The project assumes that a patient in stage II of the study will be accompanied by a caregiver.

The planned groups of participants: the aim is to examine 150 individuals with Parkinson's disease and their caregivers—each patient must be accompanied by one caregiver (making for a total of 300 individuals). Patients will be assigned to one of three equally sized groups based on neurological and neuropsychological assessment: patients without cognitive impairments (non-dPD, n=50), patients with mild cognitive impairment

(MCI-PD, n=50), and patients with mild dementia (PDD, n=50). Each subject will take part in two stages of the study. The first stage is a specialist physician's examination (neurological), and stage II is a neuropsychological assessment using traditional neuropsychological tests as well as an experimental study. Patients and their caregivers will be invited to stage II. Results of the patients in the experimental study in the 2nd stage will be compared to the results of individuals from the control group (matched controls—50 individuals). During the patients' neuropsychological assessments, caregivers will be asked to fill-in questionnaires.

Neurological examination of individuals with Parkinson's disease is conducted by a doctor, a specialist of neurology in a room devoted to that purpose at the University, which will allow the provision of intimacy and comfort for the participants. **Neuropsychological assessment of individuals with Parkinson's disease** consists of two parts. The first part is a screening examination. Both patients and individuals from the control group undergo the screening. Only individuals with PD took part in the second part of the neuropsychological assessment because the aim of the detailed neuropsychological examination is to diagnose mild cognitive impairment, dementia, or lack of cognitive impairment and then to assign each subject to one of the three groups: patients without cognitive impairments (non-dPD), patients with mild cognitive impairment (MCI-PD), and patients with mild dementia (PDD). The current guidelines of the Movement Disorder Society will be used in making the diagnosis, in line with level 2. A diagnosis of PD-MCI will confirm when two impaired neuropsychological test scores will present within any single domain but everyday functional abilities as reported by the caregiver will generally preserve and indicate independence. Evidence of PDD will determine when the caregiver will report inability by the patient on everyday functioning in the context of impaired cognition in two or more cognitive domains, which will examine of the patient's performance during interview and caregiver responses on the Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Stage I - Neurological examination of individuals with Parkinson's disease is conducted by a doctor, a specialist of neurology. The task of the doctor is to: confirm the validity of the patient's diagnosis (Parkinson's disease), assess the stage of the disease, and exclude the presence of significant mental health issues or severe depression. Moreover the doctor, after the neuropsychological diagnosis, will part in assigning patients to groups (together with the psychologist).

Neuropsychological assessment of individuals with Parkinson's disease consists of two parts. The first part is a screening examination. Both patients and individuals from the control group undergo the screening. Only individuals with PD took part in the second part of the neuropsychological assessment because the aim of the detailed neuropsychological examination is to diagnose mild cognitive impairment, dementia, or lack of cognitive impairment and then to assign each subject to one of the three groups: patients without cognitive impairments (non-dPD), patients with mild cognitive impairment (MCI-PD), and patients with mild dementia (PDD). The current guidelines of the Movement Disorder Society will be used in neuropsychological assessment, in line with level 2. A diagnosis of PD-MCI will confirm when two impaired neuropsychological test scores will present within any single domain but everyday functional abilities as reported by the caregiver will generally preserve and indicate independence. Evidence of PDD will determine when the caregiver will report inability by the patient on everyday functioning in the context of impaired cognition in two or more cognitive domains, which will examine of the patient's performance during interview and caregiver responses on the Neuropsychiatric Inventory (NPI).

METHODS

Neurological examination: structured neurological interview; Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS - subscale II (daily living), subscale III (motor disorders), subscale IV (complications in treatment); Hoehn-Yahr scale; Schwab and England's Activities of Daily Living Scale.

Neuropsychological examination:

Screening tests: Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Verbal Fluency Test – phonemic and semantic categories (Lezak et al., 2004).

Tests for measurement of specific cognitive domains:

Attention: Digit Span from the Polish adaptation of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (Brzeziński, Gaul, Hornowska, Machowski, & Zakrzewska, 1996). Trail Making Test (Delis et al., 2001) – Trail A.

- Memory: California Verbal Learning Test (Łojek & Stańczak, 2010). Rey Complex Figure Test (Osterrieth, 1944) – delayed trial.

- Visuo-spatial functions: Rey Complex Figure Test (Osterrieth, 1944) – copy of complex figure. Drawing Test (Tuokko et al., 1995).

- Executive functions: Trail Making Test (Delis et al., 2001) The most useful index is the ratio of time of completing part B to part A, because a difference greater than 3 minutes is a good measure of executive function impairment.

Emotion and mood: Polish adaptation of Zigmond and Snaith's Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Majkowicz, 1994), Apathy Scale (Starkstein et al., 1992), Anosognosia: The Dysexecutive Questionnaire (DEX) of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs). Intended for patients.

Stage II- Experimental study using the ROBBIA methodology (The Rotman-Baycrest Battery designed by Alexander & Stuss, 2007). The study will use subtests from the ROBBIA battery: Simple RT, Choice RT, Prepare RT (Stuss et al., 2005). Every test has identical instructions: one should press the correct button in response to stimuli as fast as possible while trying to make as few errors as possible. Stimuli will be one of the letters: A, B, C, or D. All stimuli will be black and they will be displayed on a grey background on a 21.5 inch computer monitor (IMAC). Participants will be asked to sit in front of the computer at a distance of approximately 50 cm from the monitor and to focus their eyes on the center of the screen. Every stimulus will stay on the screen until a participant reacts by pressing a button. All of the subtests of ROBBIA will be designed in "Psychopy"—free software for designing tasks in which reaction times are measured and a tool for collecting and storing data. A special panel with two buttons is needed for measuring reaction times. This panel will be manufactured for the purposes of the study. The buttons will be at least 2 cm in diameter, to accommodate the motor clumsiness of participants and in an attempt to minimise the influence of motor impairments on the study results. All of the tasks will be preceded by training so as to ensure that the instructions are well understood. The used subtests are divided according to the examined components of the Anterior Attentional System, which was previously taken into account in other studies regarding AAS (Harczarek, 2016).

Simple reaction time. In this measurement, a capital letter "A" is presented, and appears on the screen 50 times. There are a total of 250 trials. The task of the participant is to press button 1 (on the pad) as quickly as possible when the letter appears on screen. The letter disappears when the button is pressed. Inter-stimuli intervals (ISI) are 3, 4, 5, 6, and 7s long, and each interval occurs 50 times in a random order. Reaction time is the time from the stimulus appearing on screen to the time of pressing the button. Components of measurement: reaction time (energizing), change in reaction time in relation to interstimulus intervals (ISI) (monitoring).

Choice reaction time. The target object is one of the four letters A, B, C, and D; each is presented with the same frequency—25% of the time. The remaining letters, which are not targets, are also displayed 25% of the time. Each stimulus is presented with 0.25 probability over 300 trials. ISI is the same as for Simple Reaction Time. The task of the participant is to press button 1 when a target object appears on screen and button 2 when other stimuli appear on screen. Components of measurement: reaction time (especially in relation to the Prepare RT task – energizing), change in reaction time in relation to ISI (monitoring), total number of errors (monitoring), the percentage of errors in the first 20% and subsequent 80% of trials (task setting), relation of false positive to false negative errors (task setting).

Prepare reaction time. This condition is similar to the Choice RT condition. However, in this task, there is a warning signal (WS) before each time a stimulus (a letter) appears—a star that appears for 200ms. The task will be divided into two blocks (320 trials each); in the first block, the WS will appear 1 s before the stimulus, in the 2nd block, it will appear 3 s before the stimulus. Components of measurement: Reaction time (especially in relation to the Choice RT task – energizing), total number of errors (monitoring), the percentage of errors in the first 20% and subsequent 80% of trials (task setting), relation of false positive to false negative errors (task setting).

Measurements on the control group

Neuropsychological examination: individuals from the control group will undergo a physician's examination. Only screening tools will be used in the neuropsychological examination. Then they will take part in the experimental study which will use the ROBBIA subtests.

Screening tests: Mini-Mental State Examination (MMSE - Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), Verbal Fluency Test – phonemic and semantic category (Lezak et al., 2004).

Emotion and mood: Polish adaptation of Zigmond and Snaith's Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Majkowicz, 1994).

Measurements for caregivers

Neuropsychiatric Inventory (NPI, Cummings, 1997) - assesses 10 behavioural disorders: delusions, hallucinations, dysphoria, anxiety, agitation/aggression, euphoria, disinhibition, irritability/lability, apathy, and aberrant motor activity.

Emotion and mood: Polish adaptation of Zigmond and Snaith's Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Majkowicz, 1994).

Caregivers burden: Polish adaptation of the Zarit Burden Interview (unpublished manuscript, Basińska, 2019).

Awareness of executive dysfunctions in participants with Parkinson's disease: Dysexecutive Questionnaire (Wilson et al., 1996) – caregiver version. Apathy Scale (Starkstein et al., 1992) – caregiver version.

Data analysis: The collected data will be analysed using IBM SPSS software. ANOVA will be used to compare the four groups in terms of the main effects and interactions (three clinical groups and a control group) of the studied variables; however, first tests assessing the normality of the distributions will be performed. The power analysis test using G*Power program revealed that with $\alpha=0.05$ and the test power $1-\beta=0.95$, there should be 53 participants in each experimental condition. Assessment of the relationship between the selected factors will be done using regression.

LITERATURE:

- Alexander, M. P., Stuss, D. T., Shallice, T., Picton, T. W., & Gillingham, S. (2005). Impaired concentration due to frontal lobe damage from two distinct lesion sites. *Neurology*, *65*, 572–579.
- Barnes, J. & Boubert, L. (2008). Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *79*, 190–192.
- Bergman, H., & Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement disorders*, *17* (3), 28–40.
- Bruen, P.D., McGeown, W.J., Shanks, M.F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, *131*, 2455–2463.
- Cummings J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, *50*, 873–880.
- Cummings, J.L. (1997). The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, *48*, 10–16.
- Harciarek, M., Michałowski, J., Biedunkiewicz, B., Williamson, J., Dębska-Ślizień, A., Rutkowski, B., Heilman, K.M. (2016). Disorders of the anterior attentional-intentional system in patients with end stage renal disease: Evidence from reaction time studies. *Brain and Cognition*, *107*, 1–9.
- Henri-Bharava, A., Stuss, D.T. & Freedman, M. (2018). Clinical Assessment of Prefrontal Lobe Functions. *Behavioral Neurology and Psychiatry*, *24* (3), 704–726.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A. & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Disorders*, *11*, 79–92.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H.F., Marsiske, M., Okun, M.S., & Bowers, D., (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*, 34–38.
- Kudlicka, A., Clare, L. & Hindle J.V. (2011). Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*, *26* (13), 2305–2315.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th Ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Muslićmović, D., Schmand, B., Speelman, J.D. & De Haan, R.J. (2007). Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*, 920–932.
- Nelis, S.M., Clare, L., Martyr, A., Markova, I., Roth, I., Woods, R.T., & Morris, R.G. (2011). Awareness of social and emotional functioning in people with early-stage dementia, and implications for carers. *Aging and Mental Health*, *15* (8), 1–9.
- Pluck, G. C. & Brown, R.G. (2002). *Apathy in Parkinson's disease*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(6), 636–642.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I., LaFrance W.C. & Coffey, C.E. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *14*, 377–405.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *69*, 308–312.
- Starkstein, S.E., Brockman, S., Bruce, D., & Petracca, G. (2010). Anosognosia is a predictor of apathy in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *22* (4), 378–383.
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *769*, 191–211.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B Biological Sciences*, *62*, 901–915.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang, A.E. (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, *109*, 845–883.
- Mindham, R.H.S & Hughes, T.A. (2000). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*, *12*, 281–289.
- Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, N.S. & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*, 193–210.

Article

The Anterior Attentional–Intentional System in Patients with Parkinson’s Disease—A Pilot and Feasibility Study

Paulina Beata Golińska * , Artur Józef Sawicki, Łucja Bieleninik  and Mariola Bidzan 

Institute of Psychology, University of Gdańsk, 80-309 Gdańsk, Poland; artur.sawicki@ug.edu.pl (A.J.S.);
lucja.bieleninik@ug.edu.pl (Ł.B.); mariola.bidzan@ug.edu.pl (M.B.)

* Correspondence: paulina.golinska@ug.edu.pl

Abstract: (1) Background: This study compared anterior attentional–intentional system performance between three groups: Parkinson’s disease (PD) patients with normal cognition (PD-NC), with mild cognitive impairment (PD-MCI), and a comparison group (CG). It also evaluated the feasibility of the recruitment and study procedures; (2) Methods: From 45 participants recruited, 39 were allocated (mean age 65.31; 43.59% men) to PD-NC, PD-MCI and CG (13 per group). To assess attention, we used three tasks from the ROTman–Baycrest Battery for Investigating Attention: Simple Reaction time (RT), Choice RT, and Prepare RT. We conducted a mixed-model analysis of variance with a 3 (groups) × 4 (tasks) design to compare reaction times; (3) Results: PD-MCI had slower reaction times than PD-NC ($p = 0.028$) and the CG ($p = 0.052$); there was no difference between PD-NC and CG. PD-MCI might perform worse on monitoring tasks than PD-NC, $Z = -1.68$, $p = 0.092$. Nearly half the volunteers from the CG and 87% of all eligible patients were enrolled in the study and completed all neuropsychological procedures; (4) Conclusions: General cognitive decline appears related to partial deficits in energization and tends to impair attentional monitoring. Furthermore, PD-NC exhibited similar reaction times to the CG. Results from the feasibility study contributed to the definitive study.

Keywords: reaction time; executive functions; attention; neurodegenerative disorder



Citation: Golińska, P.B.; Sawicki, A.J.; Bieleninik, Ł.; Bidzan, M. The Anterior Attentional–Intentional System in Patients with Parkinson’s Disease—A Pilot and Feasibility Study. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1013. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081013>

Academic Editors: Gesine Respondek and Lars Tönges

Received: 29 June 2021
Accepted: 27 July 2021
Published: 30 July 2021

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Parkinson’s disease (PD) is the most common movement disorder and the second most common neurodegenerative disorder. The risk of PD increases with age, and it affects 1% of the population over the age of 60 globally (1–2 individuals per 1000) [1]. The main symptoms include bradykinesia, tremor, and rigidity, which are often accompanied by behavioral and cognitive difficulties [2]. Cognitive functioning may be also selectively impaired at early stages of the disease [3]. Previous studies have shown that impairments of executive functions (EF) and attention are common in patients with PD [4,5]. However, both EF and attention are heterogenous constructs, and the exact pattern of decline in PD remains unclear and debated [5]. Most models of attention emphasize the supervisory activity of the anterior attentional areas—the network of different functional parts linked to the frontal lobes [6,7]. The frontal lobes are involved in supervising cognition and behavior processes and there is clear evidence differentiating the regions of the frontal cortex and indicating its supervisory specialization [8,9]. In particular, the influential work of Stuss and Alexander, using their ROTman–Baycrest Battery to Investigate Attention (ROBBIA) methodology (based on measurement of reaction times, complemented with precise data from neuroimaging), have demonstrated that different frontal lesions lead to different supervisory difficulties with attention [6,8]. They identified that the super-medial lesion area is associated with a decrease in the process of initiating and sustaining responses (known as energization). Left dorsolateral frontal lesions result in selective difficulties with establishing stimulus–response relationships (task-setting), while right dorsolateral damage results in impairment in the process of monitoring a task over time (quality control) [6,10]. Energization, monitoring, and task-setting form together the Anterior Attentional System (AAS).

The foundation for proposing the energization function resulted from neurophysiological observations—the activity of neural networks tends to become quiescent in the case of the absence of input. Moreover, according to Stuss, task-setting and monitoring processes cannot be implemented appropriately over prolonged periods without energization, which seemed to be the key AAS function following this attempt. Task-setting occurs in the initial stages of learning something new and requires establishing a criterion to respond to a specific target and organization of schemes according to the task's requirements. Monitoring is quality control—the process responsible for checking the task performance, for example, searching for errors and implementing the potential correction [8]. However, patients with PD do not have typical cortex lesions; instead, it is more likely that they present executive and attentional problems as a consequence of disturbances in frontostriatal circuits [4,11] related to the loss of dopamine in the substantia nigra [12]. Furthermore, hypokinesia, slowness, and apathy—considered to be the cardinal symptoms of PD—are described by Stuss and Alexander as forms of energization deficits [13]. On this basis, it has been suggested that energization impairment might be the most common and characteristic disrupted attentional component in PD. Hence, the motivation for undertaking this project was to use a well-established framework for conceptualizing and testing EF/attention and to elicit distinctive characteristics of EF/attention with the ROBBIA methodology in PD patients in normal condition (PD-NC) and in PD patients with mild cognitive impairment (PD-MCI). Although there is solid evidence about reaction time impairment in individuals with PD, ROBBIA allows the interpretation of reaction times (RT) in the context of specific processes, each mediated by a different neural system in the frontal areas.

In summary, we aimed to check the feasibility of participant recruitment and assessment procedures and to evaluate the AAS—an attentional control aspect of EF and part of the Supervisory Attentional System in patients with PD in comparison to individuals without PD. To the best of our knowledge, this is the first attempt to investigate AAS in individuals with PD.

The following research questions were formulated:

- (1) Feasibility of recruitment
 - (1a) What percentage of eligible patients and their caregivers consent to participate in the study?
 - (1b) What percentage of patients drop out after neurological examination and before neuropsychological assessment?
 - (1c) Do PD patients differ in willingness to participate based on disease severity?
 - (1d) What percentage of the comparison group (CG; who volunteered to participate in the study) meet the inclusion criteria?
- (2) Feasibility of study procedures
 - (2a) What percentage of the patients with PD are able to complete all planned neuropsychological procedures?
- (3) Preliminary data
 - (3a) Do patients diagnosed with PD-NC and PD-MCI demonstrate deterioration in energization compared with the CG?
 - (3b) Do patients diagnosed with PD-NC and PD-MCI demonstrate deterioration in monitoring compared with the CG?
 - (3c) Do patients diagnosed with PD-NC and PD-MCI demonstrate deterioration in energization compared with the CG?

We hypothesized that the functioning of AAS in PD-NC patients will be significantly less impaired than in PD-MCI patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This pilot study was based on the cross-sectional design of a project entitled: “Characteristic frontal lobe symptoms in Parkinson's disease”. In the pilot study we used an

abbreviated version of the protocol. The protocol was approved by the Ethics Committee at the Institute of Psychology at University of Gdansk (no: 45 date of approval: 7 February 2020). Participation in the study was voluntary and every individual could refuse to participate at any point without any reason. All participants provided informed consent.

2.2. Participants and Setting

2.2.1. Participants from Clinical Groups

The clinical group consisted of patients diagnosed with PD. The inclusion criteria were a diagnosis of idiopathic Parkinson's disease confirmed by a neurologist according to ICD-10 criteria (code: G20) and being a right-handed native speaker of Polish. The exclusion criteria included: significant problems with vision or hearing (preventing neuropsychological tasks performance), a severe depressive episode (score in Geriatric Depression Scale > 19 points), history of other mental disorders confirmed in the interview by the neurologist (such as schizophrenia, bipolar disorder), addiction to alcohol, or other psychoactive substances, history of stroke, deep brain stimulation treatment, and epilepsy. Patients were recruited from a neurological center by a neurologist from among the PD patients being cared for there. The recruiting procedure consisted of asking each patient to voluntarily participate in the study after confirmation of the validity of their PD diagnosis. Participants from clinical groups were included without restrictions on gender, age, or educational background. Medical data, such as side of onset and PD duration, was retrieved with the patients' consent from medical center archives.

Participants with PD were divided into the two following groups based on their cognitive status: individuals in normal condition (PD-NC) and individuals with mild cognitive impairment (PD-MCI) according to the diagnostic protocol proposed by the Movement Disorder Society [14]. Assignment to the aforementioned groups was based on the results of the neuropsychological assessment done by two independent assessors (a clinical neuropsychologist and a neurologist). Both assessments (neurological and neuropsychological) were performed in the "on" medication phase of PD patients.

2.2.2. Participants from the Comparison Group

Selection to the comparison group was done by matching individuals to the patients in terms of the basic demographic variables of sex, age, and education background. The announcement about recruitment with detailed specifications was disseminated on social-media sites. The inclusion criteria were being a right-handed Polish native speaker. The exclusion criteria included: PD or suffering from neurodegenerative disorders, significant problems with vision or hearing, a severe depressive episode (score in Geriatric Depression Scale > 19 points), history of other mental diseases confirmed in the interview by the neurologist (such as schizophrenia, bipolar disorder), addiction to alcohol or other psychoactive substances, history of stroke. Furthermore, individuals from the comparison group underwent the same neuropsychological assessment. Any participant who did not receive at least 27 points on the Mini-Mental State Examination was excluded from further investigation.

2.3. Study Procedures

2.3.1. Clinical Group

Referrals were made by a neurologist who provided an oral explanation of the proposed research project. After signing the informed consent form, individuals were referred to neurological assessments to determine the current stage of the disease (severity of disease symptoms). The neurologist also confirmed the current total daily Levodopa dose (LEDD). In the second step, patients were invited to participate in the neuropsychological assessment, which took place at the University of Gdansk. The neuropsychological procedure assumed the same order of tasks for all participants: standardized neuropsychological assessment, filling out the questionnaires, and four ROBBIA tests (in random order). All

patients received oral (immediately after study) and written feedback (within two weeks) about their current cognitive functioning.

2.3.2. Comparison Group

Volunteers could contact the researchers in two ways: via the registration form (on Google forms) or by phone. After the preliminary interview, including questions about inclusion and exclusion criteria, those who met the eligibility criteria were invited to the neuropsychological assessment. Participants from the comparison group underwent only the neuropsychological procedures, which were equivalent to the procedures used in the clinical groups. Similarly, the first method used in the neuropsychological assessment was Mini-Mental State Examination.

2.4. Data Collection and Outcome Measures

2.4.1. Feasibility Data

In terms of recruitment procedure, we collected feasibility data from all individuals who were approached: how many individuals consent or refuse to participate, met the eligibility criteria, continued or withdrew from further participation, and were included in the clinical and healthy control groups. We also evaluated if there was any difference in willingness to participate in terms of disease severity.

We collected information about the use of the neuropsychological assessment among all three clinical groups—PD-NC, PD-MCI, PDD (patients with mild dementia)—during one meeting. This was a crucial point, because we wanted to be sure that all participants with PD (from each group) were able to complete all procedures. All data from the feasibility procedures are reported in terms of percentage.

2.4.2. Preliminary Data

An abbreviated version of the definitive project, with a limited number of participants and measurements, was implemented to evaluate the preliminary data. In the pilot study, we used only AAS task measurement, while in the definitive project we plan to extend the procedures by including the assessment of other neuropsychological symptoms related to disruptions in frontostriatal loops, such as apathy and anosognosia. However, we need a larger sample to investigate the interplay between variables. Furthermore, in the definitive project, we will also investigate a fourth group of participants—PD patients with mild dementia (PDD)—to observe the effect of disease progression and to collect data about the caregivers' burden and well-being. The reason for excluding patients with dementia in the pilot study was to avoid prolonging the recruitment period, which would adversely impact the project duration.

We collected data about the following demographic characteristics: age (in years), gender (male/female), education level (Primary; Lower Secondary; Upper Secondary; Bachelor's or equivalent; Master's or equivalent). Information about medical characteristics, such as the side of onset and PD duration, were retrieved from medical records. To assess the severity of PD, the MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and Hoehn–Yahr scale (HY scale) were used. To calculate total daily Levodopa dose, we followed the standardized Tomlison et al. formulae [15].

To assess depression, we used the full-length (30 items) Geriatric Depression Scale [16]. The Cronbach alpha coefficient of reliability in the studied groups reached 0.86. For each question, the patient could receive 0 or 1 point: higher scores indicate higher levels of depression; the cut-off point for mild depression was 10 points and was 20 points for severe depression. Cognitive functioning was assessed with the following widely used, standardized neuropsychological tests: the Mini-Mental State Examination [17], the phonemic (the letter "K" because of usage high frequency in Polish language; equivalent to the letter "F" in English) and semantic (animals) categories of the Verbal Fluency Test [18], the Digit Span from the Polish adaptation of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised [19], and the Rey Complex Figure Test [20].

The ROTman–Baycrest Battery for Investigating Attention (ROBBIA)

This study used four subtests from the ROBBIA battery to measure reaction time (RT) in three task conditions: Simple RT (baseline reaction time measure), Choice RT, and Prepare RT [8]. At the beginning of every subtest, respondents were instructed to press the correct button in response to stimuli as fast as possible while trying to make as few errors as possible. The stimuli were one of the letters A, B, C, or D. All stimuli were black and displayed on a white background on a 21.5-inch computer monitor. Participants were asked to sit in front of the computer, approximately 50 cm from the monitor, and focus their eyes on the center of the screen. Each stimulus stayed on the screen for 7 s if a participant did not react by pressing a button. The ROBBIA subtests were designed using Psychopy, which is free software for designing reaction time tasks and recording performance data [21]. An ergonomic response pad with two large buttons was specifically manufactured to meet the participants' dexterity needs. The tasks were preceded by a short training (6 random trials) to ensure that the instructions were well understood. The subtests used were divided according to the components of the Anterior Attentional System examined, which have been previously taken into account in other studies on AAS [8]. Detailed information about ROBBIA tasks is included in Table 1.

Table 1. ROBBIA subtests and tested components [3,16].

ROBBIA Subtest	Variables	Hypothesized Component Process
Simple Reaction Time (task 1)	Reaction time	Energizing
	Change in reaction time in relation to interstimulus intervals (ISI)	Monitoring
Choice Reaction Time (task 2)	Reaction time (especially in relation to the Prepare RT task)	Energizing
	Change in reaction time in relation to ISI	Monitoring
	Total number of errors Relation of false-positive to false-negative errors	Monitoring Task setting
Prepare Reaction Time (tasks 3 and 4)	Reaction time (especially in relation to the Choice RT task)	Energizing
	Total number of errors	Monitoring
	Relation of false-positive to false-negative errors	Task setting

Simple Reaction Time (task 1). In this measurement, a capital letter “A” was presented and appeared on the screen 50 times. The participant’s task was to press button 1 (on the pad) as quickly as possible when the letter appeared on the screen. The letter disappeared when the button was pressed. Interstimulus intervals (ISI) were 3, 4, 5, 6, and 7 s long, and each interval occurred 10 times in random order. Reaction time was the time from the appearance of the stimulus on the screen to the time when the button was pressed.

Choice Reaction Time (task 2). The target object was one of the four letters A, B, C, and D; each was presented with the same frequency—each stimulus was presented with 0.25 probability over 60 trials. The ISI was the same as for Simple Reaction Time. The participant’s task was to press button 1 when a target object appeared on the screen and button 2 when other stimuli appeared on the screen.

Prepare Reaction Time (task 3 and task 4). This condition was similar to the Choice RT condition. However, in this task, there was a warning signal (WS) before each stimulus (a letter)—a star that appeared for 200 ms. The task was divided into two blocks (60 trials each, for a total of 120); in the first block, the WS appeared 1 s before the stimulus, while in the 2nd block, it appeared 3 s before the stimulus.

2.5. Statistical Analyses

The participants' characteristics were examined using descriptive statistics. Percentages were used for categorical variables (followed by χ^2 test for dichotomous variables and Kruskal–Wallis H test for ordinal variables), whereas means and standard deviations were used for continuous ones (followed by independent samples t -tests or one-way ANOVAs). Hypotheses were tested using mixed-model ANOVAs, followed by post hoc tests to examine differences between particular groups. One exception was the number of errors (to test differences in monitoring). As several errors were right-skewed, we used the non-parametric Kruskal–Wallis test, followed by pairwise comparisons done with Mann–Whitney's U test. For all parametric tests, we checked assumptions of residuals' normality (by means of standardized residuals qq plots and histograms inspection) and homogeneity of variance (using Levene's test). The statistical significance threshold was set to $p < 0.05$. To verify the feasibility of the recruitment and assessment procedures, we used descriptive statistics as percentages.

3. Results

3.1. Study Characteristics

3.1.1. Feasibility Data

From 9.02.2020 to 30.09.2020, a total of 45 participants with PD were approached, of whom 4 refused to participate in the project due to lack of motivation. From 41 (91%) potential eligible patients who were examined by the neurologist as a part of the first step of neurological assessment, 4 patients were unwilling to make a commitment and did not undergo the neuropsychological assessment (the second stage) without providing any reason for their withdrawal. Overall, 39 (87%) patients with PD were included and 26 were assigned as participants in the pilot study. A flowchart showing how participants were recruited to the clinical group is presented in Figure 1.

From 1.06.2020 to 30.09.2021, a total of 51 volunteers were screened in terms of inclusion and exclusion criteria; 20 were not included in further studies due to the presence of at least one exclusion criterion. A total of 61% of volunteers qualified for the neuropsychological screening examination, of whom 6 volunteers obtained a result lower than 27 points and were excluded based on the predetermined eligibility criteria. Overall, 25 participants (49%) without PD were included in the comparison group and 13 were assigned to the study as a part of the comparison group in the pilot study. A flowchart showing how participants were recruited to the comparison group is presented in Figure 2.

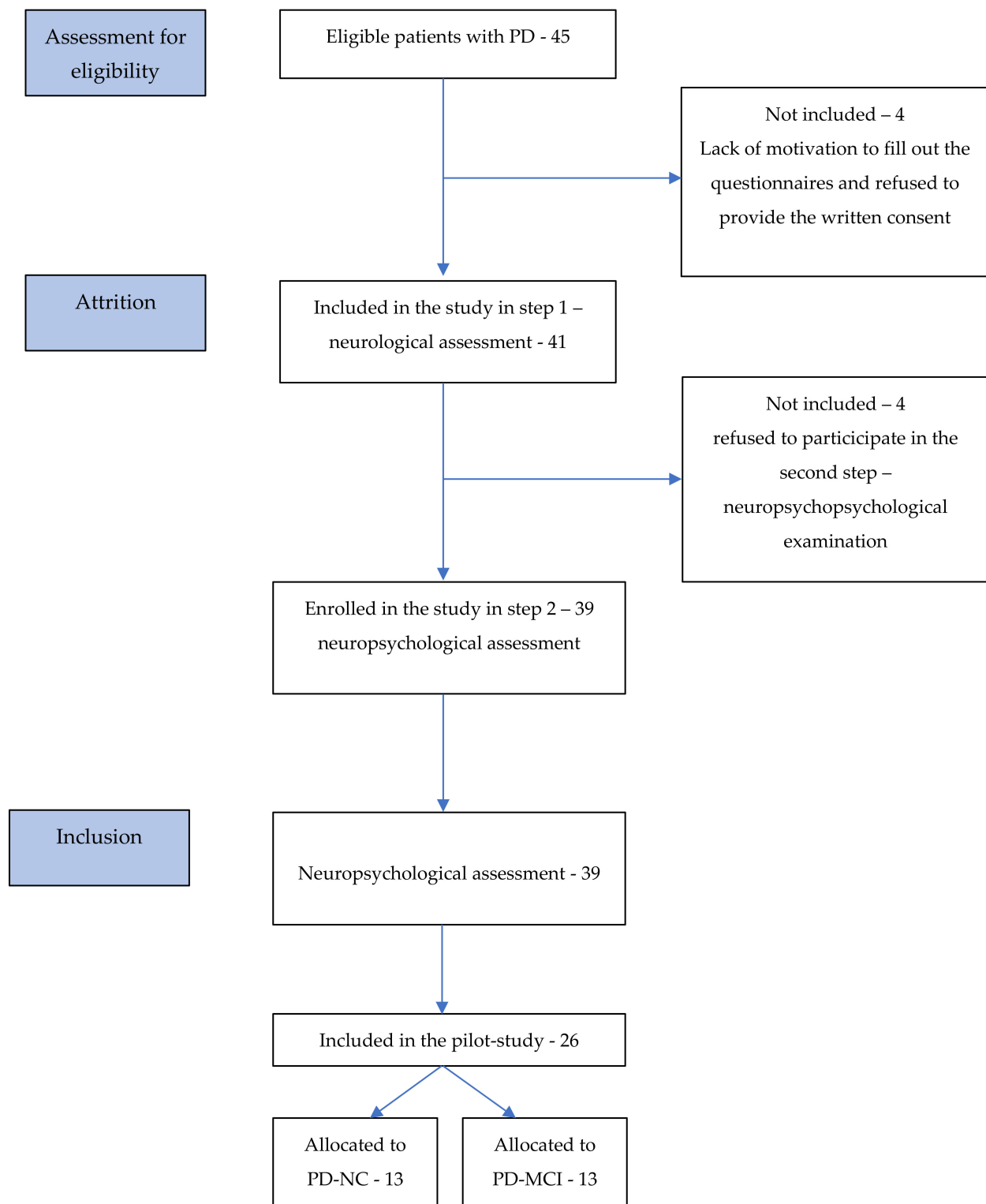


Figure 1. Flowchart showing how participants were recruited to the clinical group throughout the recruitment and study procedures.

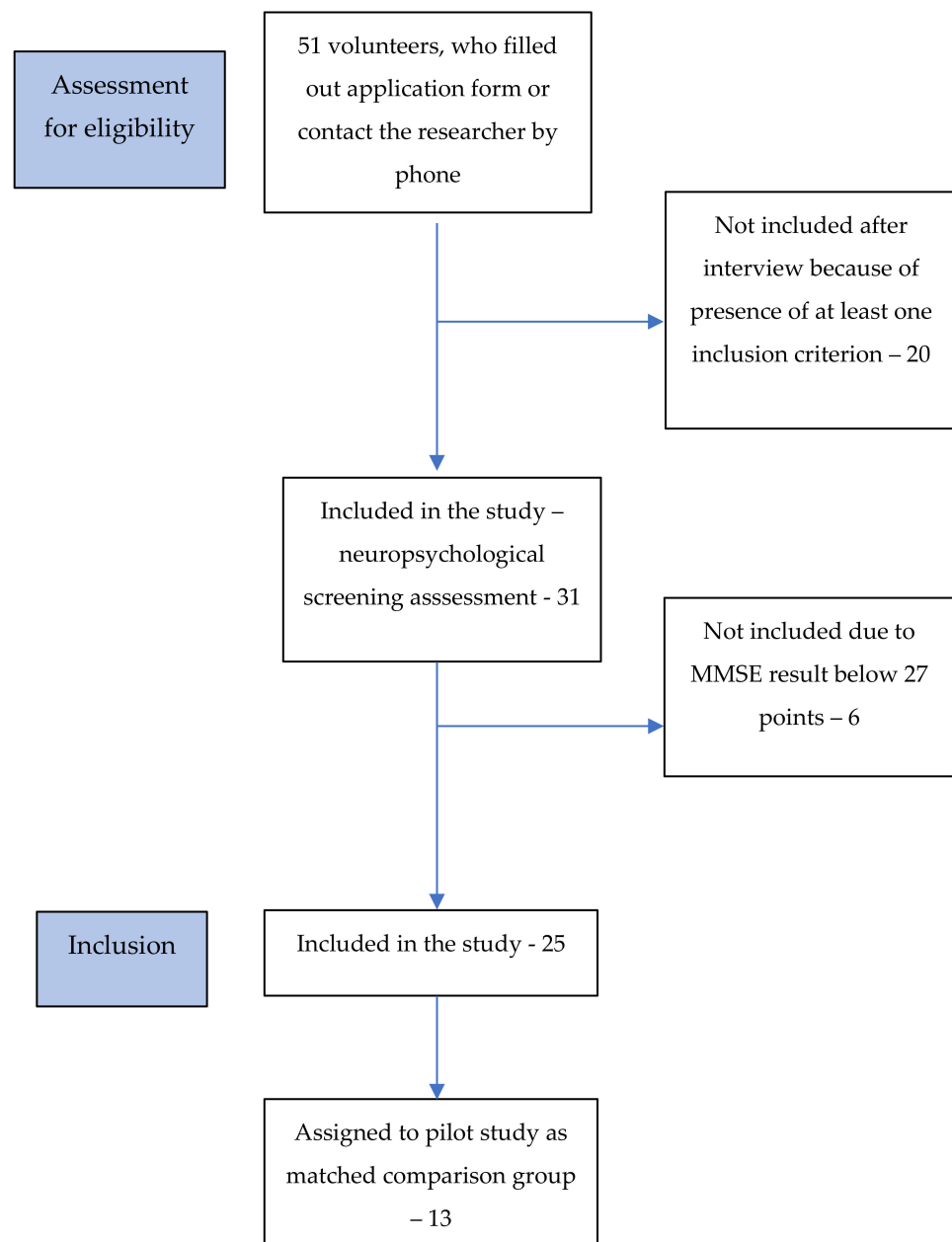


Figure 2. Flowchart showing the progression of the comparison group through the recruitment and study procedures.

3.1.2. Preliminary Data

We included 39 patients in the clinical group, but after division into the three groups based on cognitive status, we obtained the following samples: PD-NC = 23; PD-MCI = 13; PDD = 3. For this reason, all 13 patients from the PD-MCI group and 13 matched patients (in terms of sociodemographic variables) from PD-NC were selected for the pilot study, to maintain equal sample sizes across the studied groups. Together, 26 patients from the clinical group were enrolled in the pilot study. A total of 13 of the 25 participants from the comparison group were included in the matched comparison group. To achieve a matched group, we first excluded individuals who significantly differed in terms of age and education and, in the second step, randomly chose 13 participants and then checked differences between groups.

In summary, the 26 individuals with PD were allocated to two groups based on their cognitive ability: 13 in the normal condition group and 13 in the mild cognitive impairment group. In addition, 13 individuals formed the comparison group. The total sample included

17 (43.59%) males of mean age 65.31 years (SD = 6.51, range: 51–79). In terms of education, the majority of those included (53.8%) had upper secondary education and 30.8% had a master's or equivalent. There were no significant differences between groups in terms of demographic data.

More details on the demographic and clinical characteristics of the three groups are presented in Table 2. Table 3 includes additional information on results in neuropsychological tests in division into three groups.

Table 2. Demographic information, clinical characteristics, and cognitive functioning in division into 3 groups.

	PD-NC	D-MCI M (SD)/n (%) Range	Comparison Group	Comparison Statistics
Age	62.62 (5.94) 52–71	67.77 (5.48) 60–79	65.54 (7.37) 51–74	$F_{(2,36)} = 2.18$, $p = 0.128$
Gender (Male)	5 (38.5%)	6 (46.2%)	6 (42.2%)	$\chi^2_{(1)} = 0.21$, $p = 0.901$
Education level				
Primary	0	1 (7.7%)	0	
Lower Secondary	0	2 (15.4%)	0	
Upper Secondary	7 (53.8%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	$H_{(2)} = 4.32$, $p = 0.115$
Bachelor's or equivalent	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	
Master's or equivalent	5 (38.5%)	2 (15.4%)	5 (38.5%)	
Geriatric Depression Scale	8.15 (7.03) 0–19	9.85 (4.79) 2–16	7.46 (4.79) 1–15	$F_{(2,36)} = 0.62$, $p = 0.546$
PD duration (months)	93.54 (70.08) 9–288	83.92 (65.20) 13–252	-	$t_{(24)} = 0.28$, $p = 0.779$
Total daily Levodopa dose	1019.62 (795.82) 280–2600	948.46 (429.36) 350–1740	-	$t_{(24)} = 0.36$, $p = 0.720$
Hoehn and Yahr stage				
Stage 0	1 (7.7%)	0	-	
Stage I	7 (53.8%)	2 (15.4%)	-	$\chi^2_{(3)} = 8.11$, $p = 0.044$
Stage II	5 (38.5%)	7 (53.8%)	-	
Stage III	0	4 (30.8%)	-	
Side of onset				
Left	6 (46.2%)	4 (30.8%)	-	$\chi^2_{(2)} = 0.90$, $p = 0.638$
Right	4 (30.8%)	4 (30.8%)	-	
Bilateral	3 (23.1%)	5 (38.5%)	-	

Note: M = mean; SD = standard deviation; PD-NC = participants with Parkinson's disease in normal cognition; PD-MCI = participants with Parkinson's disease with mild cognitive impairment. Significant results are in bold.

Table 3. Additional information on cognitive functioning in division into 3 groups.

	PD-NC	PD-MCI M(SD)	Comparison Group	Comparison Statistics
Mini-MentalState Examination	28.38 (1.71) 25–30	27.62 (2.14) 23–30	28.77 (1.68) 27–30	$F_{(2,36)} = 1.64$, $p = 0.208$
Phonemic fluency	15.54 (4.43) 8–22	11.92 (5.50) 5–27	15.31 (4.70) 9–26	$F_{(2,36)} = 2.22$, $p = 0.123$
Semantic fluency	21.54 (3.07) 18–28	17.85 (4.63) 10–27	22.15 (3.48) 12–25	$F_{(2,36)} = 4.92$, $p = 0.013$
Rey Complex Figure-copy	33.73 (2.09) 31–36	29.08 (5.51) 20–35	34.85 (2.54) 27–36	$F_{(2,36)} = 8.87$, $p = 0.001$
Rey Complex Figure-recall	17.62 (8.41) 2–30	11.27 (7.27) 0–24.5	16.88 (4.91) 11–30	$F_{(2,36)} = 3.18$, $p = 0.053$
Rey Complex Figure—percent recall score	52.13 (24.40) 5.88–89.60	37.48 (20.53) 0–70	48.86 (14.90) 34–91.67	$F_{(2,36)} = 1.86$, $p = 0.170$
CVLT-TOTAL ¹	52.08 (12.52) 27–72	42.31 (9.60) 25–57	50.54 (8.33) 38–63	$F_{(2,36)} = 3.38$, $p = 0.045$
CVLT-TOTALREP ²	5.00 (7.77) 0–29	3.85 (4.08) 0–13	1.92 (1.85) 0–6	$F_{(2,36)} = 1.17$, $p = 0.321$
CVLT-LDFR ³	10.77 (3.39) 5–16	7.69 (3.35) 1–12	10.46 (3.15) 5–15	$F_{(2,36)} = 3.43$, $p = 0.043$
CVLT-LDFRREP ⁴	0.69 (1.18) 0–4	0.46 (0.52) 0–1	0.23 (0.46) 0–1	$F_{(2,36)} = 1.12$, $p = 0.338$
CVLT-RECOG ⁵	15.38 (0.96) 13–16	13.69 (2.84) 6–16	14.62 (1.98) 10–16	$F_{(2,36)} = 2.17$, $p = 0.129$
CVLT-RECOGFALS ⁶	2.85 (2.34) 0–6	4.38 (4.15) 0–14	1.31 (1.93) 0–7	$F_{(2,36)} = 3.49$, $p = 0.041$
Digit span ⁷	11.62 (1.76) 9–15	9.31 (2.21) 6–14	10.46 (2.54) 7–15	$F_{(2,36)} = 3.60$, $p = 0.038$

Note: ¹ CVLT-TOTAL—Trials 1–5 correct responses, ² CVLT-TOTALREP—Trials 1–5 repetitions, ³ CVLT-LDFR—Long Delay Free Recall correct responses, ⁴ CVLT-LDFRREP—Long Delay Free Recall—repetitions, ⁵ CVLT-RECOG—Recognition correct responses, ⁶ CVLT-RECOGFALS—Recognition false responses, ⁷ Digit span WAIS IV—forward and backward. Significant differences are in bold. Following post hoc tests showed that PD-MCI group scored significantly lower than two other groups in Semantic fluency, Rey Complex Figure-copy, CVLT—TOTAL, CVLT—LDFR, and Digit span. They also scored higher in CVLT—RECOGFALS. There were no significant differences between PD-NC and comparison groups.

3.2. Results of Feasibility and Pilot Study

3.2.1. Feasibility Data Results in Terms of Study Procedures

On average, the neurological assessment took 1 h and neuropsychological assessment about 2–3 h. We observed 100% retention rate of the participants with PD during neuropsychological procedures. Details are illustrated in Figure 1.

3.2.2. Preliminary Data Results

Energization Results

We took reaction times across tasks as indicators of energization level. We conducted a mixed-model analysis of variance with a 3 (groups) \times 4 (tasks) design to compare reaction times across the studied groups and tasks. As the group \times task interaction effect was not significant, we interpreted only the main effects. There was a significant main within-subjects effect of task, $F_{(3,108)} = 96.75$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.729$. Post hoc pairwise comparisons indicated that reaction times on the Simple RT task (1) were the quickest ($p < 0.001$ in all comparisons), followed by the Prepare RT task with 1 s lag (3; $p < 0.001$ and $p = 0.030$), in comparison to the Choice RT task (2) and the Prepare RT task with 3 s lag (4), respectively. The between-subjects main effect of group did not reach the threshold of significance, $F_{(2,36)} = 3.12$, $p = 0.056$, $\eta^2 = 0.148$. Nonetheless, given the study's preliminary nature, relatively small sample size, and the non-trivial effect size, we decided to further analyze the data with post hoc pairwise comparisons, acknowledging an increased possibility of false-positive errors. Reaction times in the PD-MCI group were slower than in the NC group ($p = 0.028$) and marginally slower than in the comparison group ($p = 0.052$), while there was no difference between the PD-NC and comparison groups. The average reaction times in all the studied groups across the tasks are presented in Table 4.

Table 4. Reaction times on all tasks across the studied groups.

	PD-NC	PD-MCI	Comparison Group
	M (SD)		
Simple RT	453 (54)	584 (198)	442 (95)
Choice	734 (94)	876 (272)	776 (115)
Prepare (1 s)	650 (89)	828 (350)	686 (128)
Prepare (3 s)	724 (130)	848 (247)	728 (64)
Reaction times in short and long ISI across studied groups			
	Simple RT task		
Short ISI	498 (68)	630 (224)	450 (91)
Long ISI	420 (91)	524 (175)	433 (102)
	Choice RT task		
Short ISI	728 (83)	893 (260)	781 (183)
Long ISI	744 (119)	868 (269)	778 (125)

Note: M = mean; SD = standard deviation; ISI—interstimulus intervals; PD-NC = participants with Parkinson's disease in normal cognition; PD-MCI = participants with Parkinson's disease with mild cognitive impairment; RT = reaction time in ms.

Monitoring Results

To compare the groups' functioning, we checked how they performed on a Simple RT task (task 1) and Choice RT task (task 2), taking different ISIs into account. For ease of analysis and data interpretation, we divided the ISIs into two categories: short (3 and 4 s) and long (5 and 6 s). Then, we conducted two mixed-model ANOVAs in a 3 (groups) \times 2 (short ISI vs. long ISI) design, separately for the Simple RT (1) and Choice RT (2) tasks. The results indicated significant effects only for the Simple RT tasks (1). The group \times ISI interaction effect was significant, $F_{(2,36)} = 5.75$, $p = 0.007$, $\eta^2 = 0.242$; therefore, we proceeded with testing simple effects across all studied groups. Reaction times were longer when the ISI was shorter, but only in the PD-NC group ($p < 0.001$) and the PD-MCI group ($p < 0.001$), not in the comparison group ($p = 0.364$). On the other hand, intergroup comparisons across

both ISI conditions showed that reaction times were slowest in the PD-MCI group, both in short ISI and long ISI conditions, all $p < 0.035$ (except the MCI vs. comparison group test in long ISI condition, where $p = 0.061$). Reaction times in all studied groups across ISI conditions are presented in Table 4.

Another indicator of monitoring system functioning that we used was the number of errors made in the Choice RT task (task 2) and both Prepare tasks (task 3 and task 4). Given the non-normal distribution of the variables (and the outliers in the PD-MCI group), we compared groups using the non-parametric Kruskal–Wallis H test. In general, there were no significant differences between groups on any of the tasks. However, given the study's preliminary nature and the relatively small sample, an omnibus test ($H_{(2)} = 5.91, p = 0.052$) followed by pairwise U tests was performed for the Prepare RT with a 3 s warning interval task (4). This showed that there might be a difference between the PD-NC and PD-MCI groups, $Z = -1.68, p = 0.092$, but not between the others. The numbers of errors made by all studied groups across the tasks are presented in Table 5.

Table 5. Numbers of errors on all tasks across studied groups.

	PD-NC	PD-MCI	Comparison Group
	M (SD)		
Choice	0.85 (0.99)	1.08 (1.00)	1.31 (1.03)
Prepare (1 s)	0.92 (1.04)	5.25 (9.23)	0.85 (0.90)
Prepare (3 s)	0.69 (0.85)	1.92 (1.44)	1.00 (1.29)
Number of false-negative and false-positive errors			
Choice RT task			
False positive	0.46 (0.52)	0.23 (0.60)	0.54 (0.52)
False negative	0.39 (0.65)	0.69 (1.03)	0.77 (0.93)
Prepare RT task with 1 s warning interval			
False positive	0.46 (0.78)	2.00 (4.34)	0.38 (0.65)
False negative	0.46 (0.77)	2.00 (4.04)	0.46 (0.88)
Prepare RT task with 3 s warning interval			
False positive	0.31 (0.75)	0.58 (0.51)	0.31 (0.63)
False negative	0.38 (0.65)	1.08 (1.24)	0.54 (0.66)

Note: M = mean; SD = standard deviation; PD-NC = participants with Parkinson's disease in normal cognition; PD-MCI = participants with Parkinson's disease with mild cognitive impairment; RT = reaction time.

Task-Setting Results

We used the ratio of the false-positive to false-negative errors as an indicator of the functioning of the task-setting system. The predominance of false-positive errors indicates better functioning of the task-setting system. We conducted three mixed-model ANOVAs in a 3 (group) \times 2 (false positive vs. false negative) design—for the Choice RT task (2) and the two Prepare RT tasks (3 and 4). The results indicate no task-setting system impairment in PD patients (all tests were not significant). The number of false-positive and false-negative errors across all examined tasks across studied groups is presented in Table 5.

4. Discussion

The present study was designed to determine differences in AAS components between three groups—PD-NC, PD-MCI and CG (pilot study)—as well as to check the feasibility of the recruitment and study procedures (feasibility data).

4.1. Feasibility Data

The first research questions pertained to the willingness of eligible patients and their caregivers to participate in studies; we found a recruitment rate of 87%. In general, the enrollment rates were lower than expected; we therefore had to extend the duration of recruitment for 12 months to obtain the target sample size. Forty-five patients with PD were

informally assessed for eligibility during the eight-month recruitment period of this study. We had initially hoped to assess twice as many participants in this period of recruitment; however, we started three weeks before the COVID-19 lockdown in Poland and were forced to suspend the research procedure for 4 months.

The pandemic likely had a negative influence on the willingness of eligible persons—both clinical and control—to participate. Taking this result into account, we must re-evaluate the timeframe for recruitment of clinical groups and extend the recruitment to different cities. We intend to start cooperation with at least two additional neurological centers to meet our current deadline of December 2021. We also observed an unequal sample size in each clinical group, which was related to differences in the willingness to participate of patients with different cognitive statuses. The persons who most frequently consent are those with no cognitive problems, followed by persons with PD-MCI. So far, we have assessed only 3 patients diagnosed with mild dementia. This is perhaps because PD-NC patients are still more active and social, so they are more motivated. Motivation is also associated with apathy, which has a high prevalence in PD. Apathy increases as the disease progresses and can be considered a relevant factor contributing to patients' lower willingness [22]. Furthermore, another potential explanation is lack or impaired awareness of the disease. Participants with anosognosia may present lower engagement in treatment processes and participation in additional studies may not seem relevant or attractive to such patients.

The authors also observed a bias of volunteers from the comparison group with neurological diseases—a high percentage of individuals did not meet the inclusion criteria. This is probably related to the content of the announcement content and the topic of the research. It is likely that people who have neurological or psychiatric diseases may have increased interest in the field; indeed, this is the pattern we observed. The solution of using short interviews is working well and allows the authors to save time. On the other hand, all patients with PD were able to complete all neuropsychological procedures, which lasted about two hours. This confirms that the study was well designed.

4.2. Preliminary Data

Despite several studies indicating attentional and executive difficulties in patients with Parkinson's disease (PD) [5], as far as the authors are aware, there has been no research on AAS in PD. Hence, this preliminary study adds to our understanding of the selective attentional processes controlled by the frontal lobe subregions that form the AAS—energization, monitoring, and task-setting. With respect to the first research question (3a), it was found that a partial energization deficit is more related to the initiation process than to the sustaining of responses in PD-MCI. This result may suggest that the gradual system impairment in energization is related to general cognitive decline. Overall, task-setting processes seem to be preserved in PD-NC and PD-MCI. However, the tendency to deterioration in monitoring in PD-MCI requires further investigation. Overall, PD-NC present untouched AAS and no significant slowness.

Regarding the research on energization, it was found that PD-NC, PD-MCI, and the comparison group have a similar pattern of reaction times on all ROBBIA subtests: the speediest responses were observed on the Simple RT task, while the slowest responses were observed on the Choice RT task—the most demanding one. The preliminary data from the current study are consistent with results obtained in healthy individuals in other studies [8,10,22]. PD-MCI benefited from both the 1 s and 3 s warning signal on the Prepare tasks, which is not in line with our preliminary assumptions. According to Stuss and Alexander [8,10], individuals with selective damage to the super-medial region do not benefit from the 3 s warning in the Prepare task due to deficits in sustaining energized attention. However, we found that PD-MCI can maintain attention; we speculate that the general slowness might be related to impairment of the intention system caused by a delay in motor system activation, as indicated by RT slowness being independent of the difficulty of the task. At the same time, this seems to be consistent with the results of Berman's

study, indicating that the changes that occur in cognitively impaired PD are mostly driven by alterations in white matter integrity [23]. Furthermore, Yang et al. demonstrated that despite no observed impairment in performance in behavioral attentional tasks, individuals with PD-MCI may have alterations in the attention functional network and present unique cerebellum and middle frontal gyrus activation as an effective compensatory mechanism for attentional tasks [24].

This leads to the interpretation that energization decline in PD-MCI may be less specific than in patients with selective frontal lesions. Furthermore, these energization changes are also discernible in clinical practice. According to Stuss's point of view, disrupted energization manifests in apathy, which is more widespread in cognitively impaired PD—this may support the outcomes of this study [8]. PD-NCs function as healthy comparisons, despite the loss of a significant amount of dopamine, which supports the hypothesis that levodopa tends to normalize the disrupted network topology [25]. This result is similar to that found by Zgaljardic, in which no significant changes in performance on neuropsychological tests categorized by the anterior cingulate cortex (ACC) loop were indicated in PD-NC. Nonetheless, Zgaljardic has reported that despite no interaction effect, the ACC's functions appeared to be more severely impaired than abilities related to the orbitofrontal cortex [26]. On this basis, we hypothesize that the brain regions constituting the ACC (Brodmann's area 24) are the same regions activated during Stuss's Simple RT task, and these tend to be compromised in PD. The ACC circuit has projections into the basal ganglia and striatal regions.

In response to the second research question (3b), we found that monitoring seems to be untouched: PD-NC and PD-MCI exhibit the normative decrease in RT with ISI [10]. However, there may be a tendency in general error numbers in PD-MCI, which is in line with our hypothesis.

Furthermore, the third hypothesis was also not confirmed (3c). There were no significant between-group differences in performance on task-setting measures. This can be explained by the fact that task-setting probably remains efficient in PD, regardless of the progression of the disease. We suppose that impairment in AAS in PD may be selective and relate only to the energization process. The other hypothesis worth further investigation is task-setting performance in patients with PDD. Perhaps the deterioration in this attentional process will be observed only in advanced stages of the disease. However, this should be explored in future studies.

4.3. Limitations and Strengths

This is a preliminary study; therefore, the most important limitation is the small number of participants in each analyzed group—the probability of committing a type II error is high. For this reason, our interpretations of the results were cautious. A further limitation is associated with the method of measuring task-setting. It should be verified that this hypothesized component of ROBBIA is appropriate for assessing the identification of stimulus–response relationships. Despite all these limitations, we can also highlight the strengths of this study. Experimental measurement of AAS was implemented to obtain precise results corresponding to performance in each of three anterior-intentional attentional domains (energization, monitoring, and task-setting). This provides a better understanding of attentional network functioning in patients with PD and enables the interpretation of RT data in terms of single attentional processes and their neuroanatomical localizations. We also want to highlight that the methodology used—with divisions based on cognitive status—allows us to observe the progression of changes in the AAS at different disease stages. Furthermore, the feasibility assessment will help the authors to improve the procedures to be used in the definitive study.

Future Directions

We recommend that PD patients with dementia should be included in comparison groups to broaden our knowledge of attentional functioning patterns at different stages

of the disease. These results should be also compared with classic neuropsychological test results. Moreover, the relationships between energization deficits and apathy should be analyzed.

Author Contributions: Conceptualization, P.B.G., M.B.; Data curation, P.B.G. and A.J.S.; Formal analysis, A.J.S.; Funding acquisition, P.B.G.; Investigation, P.B.G.; Methodology, P.B.G.; Supervision, Ł.B. and M.B.; Visualization, A.J.S.; Writing—original draft, P.B.G., A.J.S., Ł.B. and M.B.; Writing—review and editing, P.B.G., A.J.S., Ł.B. and M.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This project was funded by the National Polish Center (grant Preludium 17, No. 2019/33/N/HS6/00173), PI: Paulina Golińska. The funders did not influence the study design, data collection, data analysis, interpretation of data, or the decision to publish.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of University of Gdańsk (protocol code 45 and date of approval 7 February 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The research data are available at this link: https://osf.io/rp4tz/?view_only=003dd41400504203b82f7a40000a28d3, accessed on 27 July 2021.

Acknowledgments: We would like to thank the neurologist Michał Schinwelski, responsible for neurological assessment.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Tysnes, O.B.; Storstein, A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* **2017**, *124*, 901–905. [\[CrossRef\]](#)
2. Postuma, R.B.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C.W.; Oertel, W.; Obeso, J.; Marek, K.; Litvan, I.; Lang, A.E.; et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2015**, *30*, 1591–1601. [\[CrossRef\]](#)
3. Pfeiffer, H.C.; Løkkegaard, A.; Zoetmulder, M.; Friberg, L.; Werdelin, L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol. Scand.* **2014**, *129*, 307–318. [\[CrossRef\]](#)
4. Xu, J.; Zhang, J.; Wang, J.; Li, G.; Hu, Q.; Zhang, Y. Abnormal fronto-striatal functional connectivity in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* **2016**, *613*, 66–71. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Kudlicka, A.; Clare, L.; Hindle, J.V. Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov. Disord.* **2011**, *26*, 2305–2315. [\[CrossRef\]](#)
6. Stuss, D.T.; Shallice, T.; Alexander, M.P.; Picton, T.W. A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, *769*, 191–211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Vallesi, A.; Shallice, T.; Walsh, V. Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cereb. Cortex* **2007**, *17*, 466–474. [\[CrossRef\]](#)
8. Stuss, D.T.; Alexander, M.P. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos. Trans. R. Soc.* **2007**, *62*, 901–915. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Vallesi, A. Organisation of executive functions: Hemispheric asymmetries. *J. Cogn. Psychol.* **2012**, *24*, 367–386. [\[CrossRef\]](#)
10. Stuss, D.T.; Alexander, M.P.; Shallice, T.; Picton, T.W.; Binns, M.A.; Macdonald, R.; Katz, D.I. Multiple frontal system controlling response speed. *Neuropsychologia* **2005**, *43*, 369–417. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Alexander, G.E.; DeLong, M.R.; Strick, P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* **1986**, *9*, 357–381. [\[CrossRef\]](#)
12. De Long, M.; Wichmann, T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2014**, *15* (Suppl. S3), S237–S240. [\[CrossRef\]](#)
13. Henri-Bhargava, A.; Stuss, D.T.; Freedman, M. Clinical Assessment of Prefrontal Lobe Functions. *Continuum* **2018**, *24*, 704–726. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Litva, I.; Goldman, J.G.; Tröster, A.I.; Schmand, B.A.; Weintraub, D.; Petersen, R.C.; Mollenhauer, B.; Adler, C.H.; Marder, K.; Williams-Gray, C.H.; et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov. Disord.* **2012**, *27*, 349–356. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Tomlinson, C.L.; Stowe, R.; Patel, S.; Rick, C.; Gray, R.; Clarke, C.E. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2010**, *25*, 2649–2653. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Schrag, A.; Barone, P.; Brown, R.G.; Leentjens, A.F.G.; McDonald, W.M.; Starkstein, S.; Weintraub, D.; Poewe, W.; Rascol, O.; Sampaio, C.; et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* **2007**, *22*, 1077–1092. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

17. Folstein, M.F.; Folstein, S.F.; McHugh, P.R. “Mini Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, *12*, 189–198. [[CrossRef](#)]
18. Harciarek, M.; Williamson, J.B.; Biedunkiewicz, B.; Lichodziejewska-Niemierko, M.; Dębska-Ślizień, A.; Rutkowski, B. Risk Factors for Selective Cognitive Decline in Dialyzed Patients with End-Stage Renal Disease: Evidence from Verbal Fluency Analysis. *J. Int. Neuropsychol.* **2012**, *18*, 162–167. [[CrossRef](#)]
19. Brzeziński, J.; Gaul, M.; Hornowska, E.; Machowski, A.; Zakrzewska, M. *Polish Adaptation of the Wechsler Intelligence Scale-Revised for Adults*; Psychological Test; Laboratory of the Polish Psychological Association: Warsaw, Poland, 1991. (In Polish)
20. Caffara, P.; Vezzadini, G.; Dieci, F.; Zonato, F.; Venneri, A. Rey-Osterrieth complex figure: Normative values in an Italian population sample. *J. Neurol. Sci.* **2002**, *22*, 443–447. [[CrossRef](#)]
21. Peirce, J.W.; Gray, J.R.; Simpson, S.; MacAskill, M.R.; Höchenberger, R.; Sogo, H.; Kastman, E.; Lindeløv, J. PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behav. Res. Methods* **2019**, *51*, 195–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Harciarek, M.; Michałowski, J.; Biedunkiewicz, B.; Wiliamson, J.; Dębska-Ślizień, A.; Rutkowski, B.; Heilman, K.M. Disorders of the anterior attentional-intentional system in patients with end stage renal disease: Evidence from reaction time studies. *Brain Cogn.* **2016**, *107*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Minsterova, A.S.; Klobusiakova, P.; Pies, A.; Galaz, Z.; Mekyska, J.; Novakova, L.; Nemcova Elfmakova, N.; Rektorova, I. Patterns of diffusion kurtosis changes in Parkinson’s subtypes. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2020**, *81*, 96–102. [[CrossRef](#)]
24. Yang, J.; Pourzinal, D.; McMahan, K.L.; Byrne, G.J.; Copland, D.A.; O’Sullivan, J.D.; Dissanayaka, N.N. Neural correlates of attentional deficits in Parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2021**, *85*, 17–22. [[CrossRef](#)]
25. Berman, B.D.; Smucny, J.; Wylie, K.P.; Shelton, E.; Kronberg, E.; Leehey, M.; Tregellas, J.R. Levodopa Modulates Small-World Architecture of Functional Brain Networks in Parkinson’s Disease. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 77–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Zgaljardic, D.J.; Borod, J.C.; Foldi, N.S.; Mattis, P. A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson’s Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry. *Cog. Behav. Neurol.* **2003**, *16*, 193–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]