

НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОПСИХОЛОГИЯ

Том 1/ Брой 1, 2017

Българско дружество по деменции

София
ИВРАЙ

НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОПСИХОЛОГИЯ

Издава: Българско дружество по деменции

Редакционна колегия

Атанасова, П.	Пловдив
Богданова, Д.	София
Божинова, В.	София
Василева, Е.	София
Георгиев, Д.	София
Григорова, О.	София
Делева, Н.	Варна
Димитров, И.	Варна
Захариев, З.	Пловдив
Капрелян, А.	Варна
Колев, П.	София
Мавлов, Л.	София
Манчев, И.	Ст. Загора
Масларов, Д.	София
Миланов, И.	София
Минева, П.	Ст. Загора
Никоевски, Н.	София
Николова, Г.	София
Петрова, Ю.	София
Петрова, М.	София
Петрова, Н.	Русе
Райчев, И.	София
Райчев, Р.	София
Райчева, М.	София
Стайков, И.	София
Стаменова, П.	София
Стойнова, К.	София
Топалов, Н.	София
Търнев, И.	София
Хаджиев, Д.	София
Хараланов, Л.	София
Янчева, С.	София
Болер, Франсоа	Франция
Винблад, Бен	Швеция
Велизарова Р.	Франция
Данек, Адриан	Германия
Дала Барба, Жанфранко	Франция
Диел-Шмид, Джанин	Германия
Кълев, Огнян	Австрия
Корцин, Амос	Израел
Ковач, Габор	Австрия
Курц, Александър	Германия
Реми, Филип	Франция
Риго, Ан-Софи	Франция
Шпигел, Рене	Швейцария

Главен редактор: *Трайков, Л.*
Научен секретар: *Мехрабиан, Ш.*

Editors

Atanasova, P.	Plovdiv
Bogdanova, D.	Sofia
Bojinova, V.	Sofia
Vassileva, E.	Sofia
Georgiev, D.	Sofia
Grigorova, O.	Sofia
Deleva, N.	Varna
Dimitrov, I.	Varna
Zahariev, Z.	Plovdiv
Kaprelian, A.	Varna
Kolev, P.	Sofia
Mavlov, L.	Sofia
Manchev, I.	St. Zagora
Maslarov, D.	Sofia
Milanov, I.	Sofia
Mineva, P.	St. Zagora
Nikoevski, N.	Sofia
Nikolova, G.	Sofia
Petrova, J.	Sofia
Petrova, M.	Sofia
Petrova, N.	Russe
Raychev, I.	Sofia
Raychev, R.	Sofia
Raycheva, M.	Sofia
Staikov, I.	Sofia
Stamenova, P.	Sofia
Stoyanova, K.	Sofia
Topalov, N.	Sofia
Tournev, I.	Sofia
Hadjiev, D.	Sofia
Haralanov, L.	Sofia
Yancheva, S.	Sofia
Boller, Francois	France
Winblad, Bengt	Sweden
Velizarova, Reana	France
Danek, Adrian	Germany
Dalla Barba, Gianfranco	France
Diehl-Schmid, Janine	Germany
Kalev, Ognian	Austria
Korczyn, Amos	Israel
Kovac, Gabor	Austria
Kurz, Alexander	Germany
Remy, Philippe	France
Rigaud, Anne Sophie	France
Spiegel, Rene	Switzerland

Editor in Chief: *Traykov, L.*
Secretary: *Mehrabian, S.*

УВОДНИ ДУМИ

УВОДНИ ДУМИ

Л. Трайков

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

УВОДИ ДУМИ 3

REVIEW ARTICLES 3

ОБЗОРИ

Ш. Мехрабиан, М. Райчева, К. Стоянова, Л. Трайков. ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИ ВАРИАНТ НА ФРОНТОТЕМПОРАЛНА ДЕМЕНЦИЯ 7

ОБЗОРИ

S. Mehrabian, M. Raycheva, K. Stoyanova, L. Traykov. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR BEHAVIOR VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA 7

Ш. Мехрабиан, М. Райчева, К. Стоянова, Л. Трайков. ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ НА ПЪРВИЧНА ПРОГРЕСИВНА АФАЗИЯ 13

S. Mehrabian, K. Stoyanova, M. Raycheva, L. Traykov. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA 13

Т. Янева-Сиракова, Р. Търновска-Къдрева, Л. Трайков, Д. Василев. ЕКСТРЕМНОТО СУТРЕШНО ПОВИШАВАНЕ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ РИСКОВ ФАКТОР ЛИ Е ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ? 19

T. Yaneva-Sirakova, R. Tarnovska-Kadrev, L. Traykov, D. Vassilev. IS MORNING SURGE IN BLOOD PRESSURE RISK FACTOR FOR COGNITIVE IMPAIRMENT? 19

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Т. Кунчев, Ш. Мехрабиан, М. Райчева, Л. Трайков. МОЗЪЧНА АТРОФИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ВРЪЗКАТА Й С КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ 27

ORIGINAL RESEARCH

T. Kunchev, S. Mehrabian, M. Raycheva, L. Traykov. CEREBRAL ATROPHY IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS RELATION TO COGNITIVE PERFORMANCE 27

Н. Петрова, Ш. Мехрабиан, М. Райчева, Л. Трайков. НЕВРОРАДИОЛОГИЧНИ ПРЕДИКТОРИ ЗА СЪДОВО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ СЛЕД ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ 34

N. Petrova, S. Mehrabian, M. Raycheva, L. Traykov. NEUROIMAGING PREDICTORS OF VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT AFTER ISCHEMIC STROKE 34

С. Скелина, Ш. Мехрабиан, М. Петрова, М. Райчева, Л. Трайков. НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ ПРИ ГРУПА БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ 43

S. Skelina, S. Mehrabian, M. Petrova, M. Raycheva, L. Traykov. NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN BULGARIAN PATIENTS WITH LEWY BODY DEMENTIA 43

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ 51

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 51

НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОПСИХОЛОГИЯ

Главен редактор: Л. Трайков
Научен секретар: Ш. Мехрабиан

Editor in Chief: L. Traykov
Secretary: S. Mehrabian

© Дизайн и графично оформление – **ИВРАЙ ООД**

© Дизайн на корицата – **Георги Флоров**

Коректор – **Райна Константинова**

Печат: ДАЙРЕКТ СЪРВИСИЗ ООД

ISSN

**ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИ ВАРИАНТ
НА ФРОНТОТЕМПОРАЛНА ДЕМЕНЦИЯ
DIAGNOSTIC CRITERIA FOR BEHAVIOR VARIANT OF
FRONTOTEMPORAL DEMENTIA**

Ш. Мехрабиан, М. Райчева, К. Стоянова, Л. Трайков

УМБАЛ „Александровска“,
Клиника по Неврология, МУ-София
Адрес за кореспонденция: Клиника по
Неврология, УМБАЛ „Александровска“
Ул. „Георги Софийски 1“, София 1431
e-mail: shima_meh@yahoo.com

S. Mehrabian, M. Raycheva, K. Stoyanova, L. Traykov.

Clinic of Neurology, UMHAT „Alexandrovskia“,
Medical University -Sofia
Address for correspondence: Clinic of Neurology,
UMHAT „Alexandrovskia“
1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
e-mail: shima_meh@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Тази статия разглежда развитието на диагностичните критерии на поведенческия вариант на фронтотемпорална деменция (П-ФТД), както и клиничните й симптоми. Последните международни диагностични критерии на П-ФТД (Rascovsky и съавт., 2011) са най-чувствителни, практични и надеждни за диагностициране на клиничния синдром. Последните диагностични критерии определят три нива на вероятност за клиничното диагностициране и реферират към шест групи поведенчески и когнитивни синдроми. Клиничната картина не изглежда много полезна за предсказване на основната хистопатологична картина, въпреки че има някои белези, свързани главно с неврологични синдроми (например болест на двигателния неврон, екстрапирамидни симптоми или езикови нарушения) или с асоциираните заболявания (напр. болестта на Paget на костите); генетичните дефекти също биха подсказали вероятната хистопатологична картина. Разпознаването на П-ФТД остава трудно в ранната фаза на заболяването, което води до забавяне на навременната диагноза и терапия. Съвременните проучвания са насочени главно към интензивно търсене на нови биомаркери за ранна диагноза на заболяването.

Ключови думи: фронтотемпорална деменция, поведенчески нарушения, диагностични критерии.

РАЗВИТИЕ НА ДИАГНОСТИЧНИТЕ КРИТЕРИИ

През 1892 г. Arnold Pick описва пациенти с пресенилна деменция, афазия и лобарна атрофия. Тази нозология впоследствие се нарича болест на Pick и характерните включвания, асоциирани с това състояние, идентифицирани от Alois Alzheimer през 1911 г., са наречени Телца

ABSTRACT

This article provides an overview of the historical development of behavioral variant FTD (bv-FTD) diagnostic criteria and its clinical symptoms. The last international bv-FTD criteria (FTDC) (Rascovsky et al., 2011) are the most sensitive, operational and reliable, for the clinical syndrome. The most recent criteria define three levels of diagnostic certainty and refer to six behavioral and cognitive symptom clusters. Clinical features do not seem very helpful in predicting the underlying histopathology, although there are some clues, mainly related to neurological features (e.g. motor neuron disease, extra-pyramidal symptoms or language disorders), or associated disorders (e.g. Paget disease of bone) or genetics. Bv-FTD remains a difficult diagnosis at very early stage, which accounts for the delay of diagnosis. Further biomarkers are expected.

Key word:: frontotemporal dementia, behavior impairments, diagnostic criteria.

на Pick в чест на Arnold Pick. Въпреки че първите описани случаи от Pick понастоящем се класифицират като семантичен вариант на първична прогресивна афазия (ППА) с предимно левостранна атрофия, в миналото „болестта на Pick“ се приемаше като синоним на поведенческия вариант на фронтотемпорална деменция (П-ФТД). През 1957 г. Delay, Brion и Escourolle и през 1974 г. Constantinidis, Richard и Tissot

описват клинични и анатомични разлики между болестта на Алцхаймер (БА) и болестта на Pick, като подчертават, че при болестта на Pick се наблюдава предимно фронтална атрофия, докато атрофията при БА е повече задна [1].

През 1998 г. Neary и колеги [15] публикуваха консенсусни критерии (Таблица 1) за клиничната диагноза на П-ФТД. Напредъкът в генетичните, клиничните и невроизобразяващите проучвания и усъвършенстването на характеристиките на П-ФТД доведоха до разработване на ревизирани диагностични критерии от International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) за поставяне на диагнозата П-ФТД [17]. Тези ревизирани критерии бяха публикувани, за да се намалят неяснотите в терминологията и липсата на гъвкавост при изключващите критерии, с крайна цел да се повиши чувствителността на диагнозата в ранните фази на П-ФТД. Критериите от 1998 г. изискват покриването на 5 основни критерия, за да се постави диагнозата П-ФТД, докато ревизираните критерии изискват 3 от 6-те поведенчески/когнитивни симптома за диагностициране на П-ФТД. От друга страна, ревизираните критерии са по-малко рестриктивни и позволяват диагностициране на възможна, вероятна и дефинитивна П-ФТД [21].

Към изключващите критерии от 1998 г. се отнасят алкохолизъм, миоклонус, ранната поява на амнезия и пространствената дезориентация, които могат да се наблюдават при различните подгрупи на ФТД. Включването на данните от структурното и функционалното невроизобразяване към включващите критерии на ревизираните критерии се счита за предимство. Едно скорошно проучване показва, че използването на диагностичните критерии за П-ФТД от 1998 г. може да изключи до една трета от пациентите с П-ФТД, в сравнение с ревизираните критерии [4].

Вж. **Таблица 1.** Основни и подкрепящи характеристики на П-ФТД (адаптирана от Neary et al. 1998) [15]

Най-новите, предложени от Международния Консорциум за П-ФТД критерии,

определят три нива на диагностична сигурност и се отнасят до шест групи на поведенчески и когнитивни симптоми [18].

Диагностични и изследователски критерии на П-ФТД (K. Rascovsky, et al., 2011) [17]

Възможна П-ФТД:

Наличие поне на три от следните поведенчески или когнитивни симптоми:

1. Ранна поява на поведенческа дезинхибиция:

Социално неадекватно поведение;
Загуба на маниери на благоприличие;

Импулсивни и невнимателни действия.

2. Ранна поява на апатия или намалена инициативност.

3. Ранна загуба на емпатия:

Снижен емоционален отговор към нуждите и чувствата на другите;

Снижени социални интереси, обвързаност или лична ангажираност;

4. Ранна поява на персеверативно, стереотипно или компулсивно/ритуалистично поведение:

Прости репетитивни движения;
Компулсивни действия или ритуалистично поведение;

Стереотипност на речта;

5. Хипероралност или хранителни промени:

Променени хранителни предпочитания;

Склонност към преяждане, повишена консумация на алкохол или цигари

6. Невропсихологичен профил:

Дисекзекутивен синдром/бедно генериране;

Сравнително съхранена епизодична памет;

Сравнително съхранени зрително-пространствени функции;

Вероятна П-ФТД

Критерии за възможна П-ФТД + следните 2 критерия:

1. Проява на значителен функционален спад;

Таблица 1. Основни и подкрепящи характеристики на П-ФТД (адаптирана от Neary et al. 1998) [15]

ФТД подтип	Основни диагностични белези	Подкрепящи диагностични характеристики					
		Поведенчески	Езикови	Клинични	Невропсихологични	EEG	KAT/MPT
П-ФТД	Бавно начало Постепенна прогресия Ранна поява на спад в социалната когнитивия Ранна загуба на критичност Емоционално безразличие	Лоша хигиена Хипероралност Нарушение в хранителни навици Разсеяност Нефлексибилност Персеверации	Ехолоалия Загуба на спонтанна реч Стреотипност на речта Бърза реч	Паркинсонизъм Инконтиненция Примитивни рефлекси	Тестове за фронтална дисфункция Съхранени зрително- пространствени функции	Нормална	Фронтална и/или темпорална атрофия
НФ-ППА	Бавно начало Постепенна прогресия Нефлуентна реч Аномия Аграматизъм Фонемни парафазии	Съхранена социална когнитивия в началната фаза Късно поведенчески нарушения	Орална апраксия Нарушено повтаряне Алексия Аграфия Съхранено разбиране на значението на думите	Паркинсонизъм Късни контралат. примитивни рефлекси	Нефлуентна афазия Съхранени зрително- пространствени функции	Нормална или минимална асиметрична забавеност	Атрофия предимно на доминантната хемисфера
Семан- тичен Вариант	Бавно начало Постепенна прогресия Нарушено назоваване и разбиране Флуентна реч Семантични парафазии Прозопагнозия и/или асоциативна агнозия	Загуба на симпатия/ емпатия	Повърхностна дислексия Дисграфия Бърза реч	Липса или късни примитивни рефлекси	Липса на знание за предмети Съхранено Смятане	Нормална	Симетрична или асиметрична атрофия на преден темпорален лоб

2. *Невроизобразяващи изследвания, отговарящи на П-ФТД:*

Фронтална и/или предна темпорална атрофия на КТ/МРТ;

Фронтална и/или предна темпорална хипоперфузия или хипометаболизъм на PET/SPECT.

П-ФТД с дефинитивна фронтотемпорална лобарна патология

Възможна или вероятна ФТД + поне един от следните критерии:

1. *Хистопатологично потвърждение (биопсия или пост-мортем):*

Следните 3 главни молекулярни субгрупи:

FTLD- tau (ФТД с tau inclusions);

FTLD- TDP (ФТД с TAR DNA-binding protein inclusions);

FTLD- FUS (ФТД с immunoreactive for fused in sarcoma protein).

2. *Откриване на позната патогенна мутация*

MAPP/CHMP2B/VCP/PGRN с аутозомно-доминантно унаследяване.

Изключващи критерии за П-ФТД

1. *Профилът на дефицита да отговаря на друго недегенеративно системно заболяване или състояние;*

Делир, мозъчно-съдова болест, церебеларни атаксии, травма, инфекции; хипотиреоидизъм, токсични причини и др.

2. *Психиатрично заболяване;*

3. *Наличие на биомаркери в подкрепа на болест на Алцхаймер (БА) или други невродегенеративни заболявания;*

Патологични мутации – APP/PSN; сензитивни или специфични ликворни маркери; PIB-PET невроизобразяване.

Поведенчески, невропсихологични и клинични характеристики на П-ФТД

Установяват се различия между пациентите с ФТД в зависимост от страната на засягането. Пациентите с преобладаваща десностранна атрофия (П-ФТД, десностранен семантичен вариант на ППА) стават емоционално студени и дистантни, влошават семейните отношения и поведенче-

ските нарушения при тях често се тълкуват погрешно като психиатрични симптоми. Пациентите с предимно левостранна атрофия показват основно езикови нарушения.

При П-ФТД доминират поведенческите симптоми. Поради ранните дегенеративни промени, засягащи паралимбичните структури на вентромедиалния префронтален кортекс (ВМПФК), преден сингулатен кортекс (ПСК) и предната инсула, ранните симптоми включват социална дезинхибираност, липса на мотивация (апатия) и загуба на емпатия [14,20].

Когато селективните дегенеративни промени се разпространяват в темпоралните лобове, особено вдясно, започват да се появяват мисловна ригидност и уникални хранителни навици. Компулсивното поведение може да варира от прости повтарящи се движения (например кашлица) до по-сложни натрапливи дейности. При дегенеративни промени на дорзолатералния префронтален кортекс (ДЛПФК) се появяват нарушения в езекутивните функции, работната памет, вниманието, превключването и генерирането на идеи [9]. Обикновено пациентите не са критични към своите дефицити.

Психотичните симптоми като делюзии, параноидни мисли и халюцинации са относително редки при ФТД, освен при случаите с ФТД, която е в съчетание с болест на двигателния неврон (ФТД-БДН).

Трудностите при определяне на когнитивния профил, който е специфичен за П-ФТД, доведоха до интерес към аспектите на социалната когниция (теория на ума, theory of mind), разпознаване на емоциите, решаването на сложни проблеми, както и използването на натуралистични задачи (т. е. задачи, които показват когнитивните и не-когнитивните способности при ежедневното функциониране). Орбитомезиалният фронтален кортекс има решаващо значение за тези домейни и лезиите в този регион са показали дефицити при изпълнение на задачи от този вид.

Подчертано нарушение при разпознаване на емоциите е налице в ранните фази на П-ФТД и изглежда е най-силно из-

разено за негативните емоции (например, страх, тъга, гняв и отвращение). Нарушенията при идентифициране и регулация на емоциите са част от клиничните диагностични критерии за болестта.

Пациентите с П-ФТД показват нарушения в много аспекти на социалната когнициция. Така например, често се съобщава за липса на емпатия и студенина. Теорията на ума (theory of mind) е нарушена при П-ФТД, например, нарушена способност да се направят изводи относно намеренията и умствените възможности на другите или да се приеме гледната точка на другите, грешки в социалните маниери и етикети, различаване на искреност и саркастичност (неискреност и саркастичност) и неразбиране на ситуации, изискващи морални разсъждения [16].

На базата на новите диагностични критерии нарушението в ексекутивните функции при сравнително съхранени паметови и зрительно-пространствени функции е основната невропсихологична характеристика на П-ФТД. Нарушенията в епизодичната памет се считат за класически изключващ критерий за П-ФТД и полезен диференциращ фактор между ранните фази на П-ФТД и БА. Въпреки това няколко проучвания при П-ФТД показват паметови нарушения подобни на тези при БА, типични за дисфункция на медиалния темпорален дял.

Един от всеки седем пациенти с П-ФТД развива БДН [19], която има подобен фенотип като спорадичната БДН, макар и често мускулите на долните крайници да са пощадени в началото на заболяването. П-ФТД-БДН има силни патологични асоциации с TDP-43 тип B и C9orf72 (и някои други) мутации. Счита се, че C9orf72 мутациите са основна генетична причина за П-ФТД-БДН и представляват около една трета от фамилените случаи [5].

Приблизително една пета от пациентите с П-ФТД имат ранни прояви на паркинсонизъм (Leber et al 2006). Паркинсонизмът е чест симптом при пациенти с П-ФТД и НФ-ФТД. Повечето П-ФТД случаи имат акинетично-ригидна форма (60%), а останалите (40%) – предимно треморна

форма. Двигателните нарушения рядко съпътстват семантичния вариант на ППА.

Кортикобазалният синдром и прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) синдромът се разглеждат като клинични диагнози в съчетание с паркинсонизъм в началната фаза на ФТД. ПСП-синдромът се изявява с аксиална ригидност (ръцете остават относително незасегнати) и липса на тремор. Наличието на чести падания в началото и супрануклеарна погледна парализа са типични за ПСП. Кортикобазалният синдром се характеризира с апраксия (особено на краката), синдром на чуждия крайник, разсеяност, дистония и миоклонус. Коровите симптоми (например афазия) се припокриват с тези при П-ФТД и НФ-ФТД [2,13]. Кортикобазалният синдром и ПСП синдромът предполагат таупатия с 4-повторения (както и КБД и ПСП). Въпреки това кликопатологичната асоциация не е много точна и до 50% от случаите имат алтернативни патологии (например БА патология (23%) и TDP-43 патология (13%) [11]. Впоследствие критериите за КБС наскоро бяха преразгледани и се очаква да се проучи тяхното клинично приложение и диагностична точност[2].

Една интересна и уникална клинична картина на паркинсонизъм в съчетание с ФТД е комплексът БДН-паркинсон-деменция на Guam[12], който често е фамилен. Клинично се характеризира с ригидност, брадикинезия и тремор. Линеарната пигментна епителиопатия на ретината се среща в 56% от случаите, в сравнение с 16% от контролите [6].

П-ФТД „Фенокопие“

Описана е и бавно прогресираща П-ФТД, която е наричана „фенокопие“ на П-ФТД от Chris Kipps and John Hodges, която се различава от класическата форма на П-ФТД с дългогодишно протичане (до десетилетия) и по-често засягане на индивиди от мъжки пол [8]. Тази форма трудно се различава от класическата форма на заболяването на базата на диагностичните критерии, въпреки че са налице по-леки ексекутивни и функционални нарушения в

съчетание с по-лека атрофия. Етиологията е спорна. Предложени са варианти на нарушение в личностовото развитие в рамките на спектъра на Asperger с късна декомпенсация. Едно съвсем скорошно проучване открива двама души с атипично и много бавно прогресираща възможна П-ФТД, които са носители на *C9orf72* мутация [3,7].

Въпреки предложените ревизирани диагностични критерии за П-ФТД, поставянето на ранна и точна диагноза е трудна задача поради сходствата в патологията, свързани със специфични клинични синдроми, както и различията в синдромите при една и съща патология. Дори членовете на една фамилия с една и съща генетична мутация могат да имат хетерогенен фенотип. Съвременните проучвания са насочени към интензивно търсене на нови биомаркери за ранна диагноза на заболяването.

БИБЛИОГРАФИЯ

Мехрабиан, Ш. Клинико-генетични проучвания при ФТД и сродни заболявания. Дисертационен труд, 2016.

2. Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 2013, 80, 5, 496-503.

3. Cerami, C., Cappa, S. The behavioral variant of frontotemporal dementia: linking neuropathology to social cognition. *NeurolSci*, 2013, Vol.34, 8, 1267-1274.

4. Costa, S., Suárez-Calvet, M., Antón, S., Dols-Icardo, O., Clarimón, J., Alcolea, D., Fortea, J., Carmona, M., Sala, I., Sánchez-Saudinós, M. B., Blesa, R., Lleó, A. Comparison of 2 diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.*, 2013, Aug, 28, 5, 469-76.

5. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F., et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 2011, 72, 2, 245-256.

6. Karageorgiou, E., Miller, B. L. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol*. 2014, Apr, 34, 2, 189-201.

7. Khan, B. K., Yokoyama, J. S., Takada, L. T., et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with *C9ORF72* hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 4, 358-364.

8. Kipps, C. M., Hodges, J. R., Hornberger, M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23, 6, 628-632.

9. Kramer, J. H., Jurik, J., Sha, S. J., et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*, 2003, 16, 4, 211-218.

10. Le Ber, I., Guedj, E., Gabelle, A., et al. French research network on FTD/FTD-MND. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2006, 129, Pt 11, 3051-3065.

11. Lee, S. E., Rabinovici, G. D., Mayo, M. C., et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*, 2011, 70, 2, 327-340.

12. Lee, S. E. Guam dementia syndrome revisited in 2011. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24, 6, 517-524.

13. Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 1996; 47, 1, 1-9.

14. Liu, W., Miller, B. L., Kramer, J. H., et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 2004, 62, 5, 742-748.

15. Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998, 51, 6, 1546-1554.

16. Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., Hodges, J. R. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol.*, 2011, Feb, 10, 2, 162-172.

17. Rascofsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C. E., Lee, A., Kipps, C. M., Lillo, P., Piguet, O., Rohrer, J. D., Rossor, M. N., Warren, J. D., Fox, N. C., Galasko, D., Salmon, D. P., Black, S. E., Mesulam, M., Weintraub, S., Dickerson, B. C., Diehl-Schmid, J., Pasquier, F., Deramecourt, V., Lebert, F., Pijnenburg, Y., Chow, T. W., Manes, F., Grafman, J., Cappa, S. F., Freedman, M., Grossman, M., Miller, B. L. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2011, Sep; 134, Pt 9, 2456-2477.

18. Riedl, L., Mackenzie, I. R., Förstl, H., Kurz, A., Diehl-Schmid, J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2014, Feb, 13, 10, 297-310

19. Roberson, E.D., Hesse, J.H., Rose, K.D., et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*, 2005, 65, 5, 719-725.

20. Rosen, H.J., Gorno-Tempini, M.L., Goldman, W.P., et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, 2002, 58, 2, 198-208.

21. Seltman, R. E., Matthews, B. R. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs.*, 2012, Oct, 1, 26, 10, 841-870.

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ НА ПЪРВИЧНА ПРОГРЕСИВНА АФАЗИЯ DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA

Ш. Мехрабиан, М. Райчева, К. Стоянова, Л. Трайков

УМБАЛ „Александровска“, Клиника по
Неврология, МУ-София
Адрес за кореспонденция: Клиника по
Неврология, УМБАЛ „Александровска“
Ул. „Георги Софийски 1“, София 1431
e-mail: shima_meh@yahoo.com

S. Mehrabian, K. Stoyanova, M. Raycheva, L. Traykov.

Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovskia",
Medical University -Sofia
Address for correspondence: Clinic of Neurology,
UMHAT "Alexandrovskia"
1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
e-mail: shima_meh@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Първичната прогресивна афазия (ППА) се проявява главно с езикови нарушения, които остават преобладаващи през по-голямата част от хода на заболяването, вследствие на невродегенерация на езиково-доминантната мозъчна хемисфера. Най-честата подлежащата невропатология при аграматичната и семантичната форми на ППА е фронтотемпорална лобарна дегенерация, а при логопеничната форма е болестта на Алцхаймер. Ревизираните критерии от 2011 г. разделят прогресивната нефлуентна афазия (НФ-ППА) на аграматичен и логопеничен вариант и изискват семантичната деменция да отговаря на основните критерии за първична прогресивна афазия (изключвайки пациентите с преобладаваща асоциативна агнозия), като не правят конкретни предположения, свързани с естеството на подлежащата невропатология. Тези критерии, както и класификацията на ППА като аграматичен, логопеничен и семантичен вариант, получават широко одобрение и са цитирани близо 100 пъти в рамките на първата година след публикуването им. Въпреки това остават неизяснени множество въпроси, диагностичните дискусии продължават и понастоящем. Независимо от утвърждаването на новите критерии, на практика голям дял пациенти остават неклассифицирани, наблюдават се езикови нарушения, които едновременно отговарят на критериите за повече от един подтип на ППА.

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на първична прогресивна афазия (ППА) като отделна нозология се въвежда в модерната литература през осемдесетте години на миналия век и постепенно се отличава от другите видове деменции [14]. Този синдром се характеризира с езикови нарушения с дегенеративна генеза, проявяващи се като относително изолирани по отношение на други

ABSTRACT

Primary progressive aphasia (PPA) is caused by selective neurodegeneration of the language-dominant cerebral hemisphere; a language deficit initially arises as the only consequential impairment and remains predominant throughout most of the course of the disease. The underlying neuropathology of PPA is, most commonly, frontotemporal lobar degeneration in the agrammatic and semantic forms, and Alzheimer disease (AD) pathology in the logopenic form. The 2011 guidelines divided progressive nonfluent aphasia (PNFA) into agrammatic and logopenic components, required the semantic variant to fulfil the root diagnosis of PPA (thus excluding patients with prominent associative agnosia), and made no assumptions concerning the nature of the underlying neuropathology. These guidelines, and their classification of PPA into agrammatic (PPAG), logopenic (PPAL) and semantic (PPAS) variants, have received broad acceptance and were cited nearly 100 times within the first year after their publication. Nonetheless, challenges have been recognized, including unclassifiable forms of PPA and language impairment patterns that simultaneously fulfil the criteria for more than one subtype of PPA.

неврологични и когнитивни нарушения през първите 1-2 години от дебюта и оставащи като основен симптом през по-голямата част от клиничния ход. Става възможно да се диагностицират пациенти с „езиково базирана деменция“, различни от типичните пациенти с деменция при БА, които съответно са с „паметово базирана деменция“. ППА като отделна клинична единица позволява прецизиране на диагностиката на пациентите с деменция, а

проучванията в областта на ППА осъвременяват нашето разбиране за реализацията на езиковите способности в мозъка [12].

Развитие на концепцията за ППА

Историческата справка показва, че към края на XIX и началото на XX век Pick (1892), Sérieux (1893), Franceschi (1908) и Rosenfeld (1909) са първите, които описват афазии, причинени от невродегенеративни заболявания, а не от мозъчно-съдова болест. Въпреки това много от пациентите, които са били изследвани от тези учени, не биха отговорили на настоящите диагностични критерии за ППА, тъй като езиковите нарушения са били съпътствани от други значителни когнитивни и поведенчески нарушения.

Например пациентът, който е изследван от Pick (1892), допълнително е показал постепенно влошаване на паметта и агресивно поведение. Докладваната от Sérieux пациентка на 47 години демонстрира прогресивно нарушение в разбирането на думите, но е със съхранени памет и „интелигентност“ [20]. Състоянието прогресира до афазия на Вернике за период от над осем години до смъртта на пациентката през 1897 г. Патологичното изследване на мозъка, извършено от Dejerine, показва битемпорална корова атрофия и невронална загуба. Този случай Mesulam приема за най-ранният исторически доклад за пациент с дегенеративно индуцирана афазия – прототип на ППА.

В периода след 1982 г. разнообразни термини, като прогресивна неплавна афазия, семантична деменция, афазичен вариант на ФТД, темпорален вариант на ФТЛД, „Годжи афазия“ (Gogi aphasia), прогресивна афазия – плавна и неплавна, се използват при обозначаване на варианти на ППА. Консенсусно е използването на терминът ППА като базисен: той позволява да се пазграничат случаите на прогресиращи афазии, които не отговарят на критериите за ППА, както и да се диференцират случаи на ППА, които не са причинени от ФТЛД патология [13]. Ранните критерии за фронтотемпорална деменция

не включват езиков вариант, но включват езикови и речеви нарушения като подкрепящи диагнозата. През 1989 г. с термина семантична деменция е описано състоянието на трима пациенти с изразено нарушение на назоваването и загуба на значенията на думите, неразпознаване на познати лица (прозопагнозия) и обекти, с плавна и синтактично коректна реч. Подлежащата патология при повечето случаи на този синдром е асиметрична билатерална атрофия на темпоралния полюс [6].

Както може да се очаква въпросът за критериите за установяване на ППА е ключов и активно се разработва в последните десетилетия [3]. В ретроспективната си статия по повод 25 г. от въвеждането на нозологичната единица ППА, тогава наречена „бавно прогресираща афазия без генерализирана деменция“, Марсел Мезулам (2007) анализира съображенията за „изчистване“ на терминологията като отражение на еволюцията на клиничното и теоретичното мислене за този период: отпада необходимостта от „бавно прогресираща“ като излишно разграничаване на бързо протичащ когнитивен спад с начален езиков дефицит, напр. при болестта на Кройцфелд Якоб; отпада необходимостта да се уточнява, че липсва генерализирана деменция – вече са наблюдавани и описвани деменции с характеристики и клиничен ход извън типичната БА.

Фокусът върху изолирания характер на афазията при ППА се изразява и с първоначалното правило езиковият дефицит да е най-същественият дефект за поне две години, основно той да ограничава ежедневните дейности на пациента [22], въпреки че точното начало е твърде трудно да се установи. Това правило отпада в действащите понастоящем критерии като трудно за изясняване [3].

Номенклатура и подтипове на ППА Ранни класификации по критериите на Neary et al. 1998 [18]

Първата широко приета класификация на ППА е публикувана през 1998 г. [18] под формата на консенсусен доклад с цел да

обхване клиничния спектър на фронтотемпоралната лобарна дегенерация (ФТЛД). Названието „прогресивна нефлуентна афазия“ (НФ-ППА) се дава на повечето случаи с нарушена вербална флуентност, а названието „семантична деменция“ се дефинира като синдром с нарушение в разбирането на думи и нарушения в разпознаването на предметите (асоциативна агнозия), при съхранена вербална флуентност. Въпреки че критериите за ППА от 1998 г. не са предназначени да характеризират спектъра на ППА синдромите като цяло, използването им за тази цел има важни последици. На първо място, не е признат като отделна нозологична единица логопеничният модел с нарушение в намирането на думите, при съхранена граматика и разбирането на думите. Както отбелязахме, при първоначалното обособяване на ППА става необходимо да се обозначат езикови нарушения, за които е въведен описателният термин „logopenia“ – произлиза от гръцките думи „λόγος“ („logos), което означава „дума“ и „πενία“ (Penia), което означава „дефицит“ [11,15]. Тази патология се характеризира с нарушено намиране на думи, което води до интермитентна загуба на вербална флуентност, но без нарушения в моторната страна на речта, с други думи не се покрива критерият за устойчива неплавност при типичните неплавни афазии, а граматиката и езиковото разбиране са съхранени [11,15]. Тези първоначални наблюдения не са били придружени от специфични диагностични или класификационни критерии.

Втори дискуссионен въпрос на класификацията от 1998 г. е определението за семантична деменция, където се включват пациенти с фенотип на заболяване в противоречие с диагнозата ППА, тъй като е налице и неезикова патология, а именно изразена асоциативна агнозия. Трето, пациентите с ППА без ФТЛД патология сякаш се изключват.

Следващите критерии за ППА от 2001 обособяват „ППА с аграматизъм“ и „ППА с нарушено разбирането/ нарушена вербална семантика“ [17].

Съвременна номенклатура на ППА. Класификация и критерии от 2011 (Gorno-Tempini et al. 2011) [3]

Неизяснените въпроси на класифицирането и дефинирането на подтиповете на ППА са в центъра на обсъждането в широко приета и действаща понастоящем международна класификация на ППА, публикувана през 2011 г. [3]. Консенсусните критерии формално разпознават логопеничния вариант, изяснени са взаимоотношенията между семантичния вариант на ППА и семантичната деменция, без да се правят предположения за подлежащата патология. Предложени са стриктни включващи и изключващи критерии, целящи да се изключат състоянията на езикови нарушения, които не са първични и не са доминиращи. Консенсусните критерии от 2011 г. служат като основен диагностичен наръчник за идентифициране и класифициране на пациентите с ППА.

Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на НФ-ППА съгласно консенсусните критерии (Gorno-Tempini et al. 2011) [3]

I Клинична диагноза

Поне един от следните основни критерии:

1. Аграматизъм в езиковата продукция;
2. Апраксия на речта.

Поне 2 от следните 3 допълнителни критерия:

1. Нарушено разбиране на синтактично комплексни изречения;
2. Съхранено разбиране на отделни думи;
3. Съхранено разпознаване на предмети.

II Подкрепящи невроизобразяващи критерии:

Клинична диагноза + един или повече от следните критерии:

1. МРТ данни за задна фронтотемпорална атрофия, предимно вляво;
2. Задна фронтотемпорална хиперфузия или хипометаболизъм на SPECT/PET, предимно вляво;

III Дефинитивна диагноза

Клинична диагноза + следните 2 критерия:

1. Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др);

2. Наличие на позната патологична мутация.

Критерии за семантичен вариант на ППА (Gorno-Tempini, 2011)

I Клинична диагноза

Наличие на следните 2 основни критерия:

1. Нарушено назоваване;

2. Нарушено разбиране на отделни думи;

Поне 3 от следните 4 допълнителни критерия:

1. Нарушено познаване на предметите;

2. Дислексия или дисграфия;

3. Съхранено повтаряне;

4. Съхранена речева продукция.

II. Подкрепящи невроизобразяващи критерии:

Клинична диагноза + следните критерии:

1. МРТ-данни за предимно предна темпорална атрофия;

2. Предимно предно темпорална хипоперфузия или хипометаболизъм на SPECT/PET.

III Дефинитивна диагноза

Клинична диагноза + следните два критерия:

1. Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др.);

2. Наличие на позната патологична мутация

Тези критерии, както и класификацията на ППА в аграматичен, логопеничен и семантичен вариант, получават широко одобрение и са цитирани близо 100 пъти в рамките на първата година след публикуването им. Те отбелязват забележителен напредък в сравнение със смесените и несъгласувани критерии, действащи за обозначаване на прогресиращите първични

афазии в предишните периоди.

Критериите от 2011 г. добавят нарушеното повтаряне на фрази и изречения към основната дефиниция на логопеничната ППА, което не се наблюдава при всички пациенти с този вариант. Подобен въпрос възниква при пациенти с неплавен вариант на ППА, при които нарушенията са от типа на моторен дефицит – речева апраксия, а не от езиков тип, което допълнително диференцира на подгрупи този синдром. Клиничното многообразие на пациентите с ППА и прогресиращи езикови и речеви нарушения стимулира усъвършенстване на класифицирането, предлагат се под-типове спрямо основните типове, разработват се операционни модели на базата на групови изследвания. Понастоящем много автори работят в посока към модифициране на критериите от 2011 г, за да предложат по-стабилна система за класификация на ППА и сродни състояния като прогресивна речева апраксия[12], като «аномична» група на пациентите с логопенична ППА, при които липсва дефицит в повтарянето [16].

Прогресивна речева апраксия

Един дискуссионен въпрос в спектъра на дегенеративните афазии, усложняващ класификацията им, е как да се определи категорията на моторните речеви нарушения, като дизартрия и апраксия на речта /РА/.

Консенсусният критерий за наплавна/аграматична ППА от 2011г.изисква като включващи критерии наличието на аграматизъм или речева апраксия, както и две от следните характеристики: нарушено разбиране на сложни синтактични структури и съхранено разбиране на отделни думи, съхранено разпознаване на обекти. Съгласно този модел речевата апраксия се интерпретира като начално състояние на нефлуентния/аграматичен вариант, което обикновено се развива в афазия, която естествено покрива показателите за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА [3]. Консенсусните критерии от 2011г. не изясняват напълно въпроса за разграничаването на плавност-неплавност, като някои изследователи акцентират вър-

ху редуцираната продукция и телеграфната реч, докато други наблягат на „колеблива и с усилие продукция“, като маркер за неплавност [4,18]. Някои пациенти с нарушена моторна страна на речта, като прогресивна речева апраксия (ПРА) например, отговарят на критерия за неплавност, но без да покрият изискването за чисто езиков дефицит, явяващ се ключов за понятието афазия [17]. Например Mesulam (Mesulam, 2014) акцентира върху възможната дисоциация на аграматизъм от дисфлуентност именно при пациенти с аграматична ППА. Усилията да се прецизира подходът за диагностициране на тези състояния и да се определи мястото на ПРА се мотивират и от клинични наблюдения на пациенти с речева апраксия като единствена проява на дегенеративно заболяване за повече от 5 години, без състоянието да отговаря на базисните критерии за ППА. Опитните клиницисти лесно разграничават дизартрия от афазия, но далеч не е лесно прецизното различаване между речева апраксия и афазия. Една от причините за това е, че често в неврологичната литература РА (дефицит в планирането/ моторното програмиране на речевите действия) не се идентифицира като отделна от афазията клинична единица. Второто обстоятелство е, че когато симптомите на РА се идентифицират, те преобладаващо се покриват от общите понятия афазия или дизартрия. При отнасянето им към афазия, проявите на РА се включват в симптоматиката на Брока афазията, или в категорията на неплавните (нефлуентни) афазии, а при отнасяне към прогресиращите афазии – към първична неплавна афазия. Важността на различаване на прогресивна афазия от „чиста прогресивна дизартрия или фонологична дезинтеграция“ е основен диагностичен критерий в развитието на концепцията за първични афазии с дегенеративна генеза [17].

Някои автори считат РА за неотделима част от синдрома на Брока-афазия, известно е, че тази афазия често се придружава от симптоми като „реч с усилие“, „трудна артикулация“, „бедна артикулация“, „артикулаторни нарушения“ при описание на пациенти с неплавна първична

афазия, последните са по-скоро прояви на РА и не могат да бъдат обяснени с езикови нарушения. Освен терминологичните и диагностичните припокривания между РА и афазия, респективно ПРА и ППА, увеличават се наблюденията, че ПРА може да остане преобладаващата патология при множество пациенти с дегенеративни неврологични заболявания, понякога без или с минимални прояви на афазия, също при доказани клинично и/или патологично случаи на прогресивна супрануклеарна парализа [1] или кортикобазална дегенерация.

Съществуват мнения, че критериите за неплавна/аграматична ППА водят всъщност до три подгрупи: група само с ПРА, група с аграматизъм без ПРА, група с аграматизъм и ПРА [5]. Същевременно надделява виждането за обособяване на самостоятелна група с прогресираща РА, извън горните субтипове в рамките на ППА. Аргументите са, че такава група се идентифицира – наблюдавани са случаи на самостоятелна ПРА или на ПРА като доминиращо нарушение в рамките на афазия, при съответни клинични, радиологични и патологични характеристики [5,16].

Невропсихологичните данни на пациенти с прогресиращ езиков дефицит обособяват специфична група с водещи симптоми на ПРА [10]. Не на последно място, данни от лонгитудинални изследвания при пациенти с първична прогресивна РА показват развитие на симптоматиката им след 5 години към синдром подобен на прогресивна супрануклеарна парализа, а не към неплавна/аграматична ППА (Josephs, Duffy, Strand, Machulda, Senjem, et al., 2014). Тези аргументи още повече подкрепят тезата да се обособи отделна група с първична прогресивна РА, различна от тази на аграматичната група ППА. В актуалната класификация на Botha et al.(2015) [2] на базата на клинични, радиологични и патологични данни от четиригодишно проследяване на пациенти с прогресиращ езиков дефицит се обособява група с първична речева апраксия и група с прогресивна аграматична афазия като две отделни и същевременно сходни нару-

шения. Тази алтернативна класификация е резултат от детайлно мултидисциплинарно проспективно клинично изследване на голяма кохорта от пациенти с прогресиращи речеви и езикови нарушения с дегенеративна генеза.

Независимо от утвърждаването на новите критерии, множество въпроси остават неизяснени. Диагностичните дискусии продължават и понастоящем. На практика голям дял пациенти остават неклассифицирани, наблюдават се езикови нарушения, които едновременно отговарят на критериите за повече от един подтип на ППА.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Boeve, B., Dickson, D., Duffy, J., Bartleson, J., Trenerry, M., Petersen, R. Progressive nonfluent aphasia and subsequent aphasic dementia associated with atypical progressive supranuclear palsy pathology. *Eur Neurol.*, 2003, 49, 2, 72-78.
- Botha, H., Duffy, J. R., Whitwell, J. L., Strand, E. A., Machulda, M. M., Schwarz, C. G., Reid, R. I., Spy-challa, A. J., Senjem, M. L., Jones, D. T., Lowe, V., Jack, C. R., Josephs, K. A. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex.*, 2015, Aug, 69, 220-236.
- Gorno-Tempini, M. L., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 2011, 76, 1006-1014.
- Gorno-Tempini, M. L., et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.*, 2004, 55, 335-346.
- Harris, J.M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M., Neary, D., du Plessis, D., Pal, P., Mann, D. M., Snowden, J. S., Jones, M. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 2013, Nov 19, 81, 21, 1832-1839.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., Funnell, E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain.*, 1992, Dec, 115, Pt 6, 1783-1806.
- Josephs, K. A., Boeve, B. F., Duffy, J. R., Smith, G. E., Knopman, D. S., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Dickson, D. W. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase.*, 2005, Aug, 11, 4, 283-296.
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Schwarz, C. G., Reid, R. I., Spychalla, A. J., Lowe, V. J., Jack, C. R. Jr., Whitwell, J. L. The evolution of primary progressive apraxia of speech. *Brain.*, 2014, Oct, 137, Pt 10, 2783-2795.
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., Layton, K. F., Parisi, J. E., Hauser, M. F., Witte, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Dickson, D. W., Jack, C. R. Jr., Petersen, R. C. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain.*, 2006, Jun, 129, Pt 6, 1385-1398.
- Leyton, C. E., Ballard, K. J., Piguet, O., Hodges, J. R. Phonologic errors as a clinical marker of the logopenic variant of PPA. *Neurology.*, 2014, May, 6, 82, 18, 1620-1627.
- Mesulam, M. M., Weintraub, S. Spectrum of primary progressive aphasia. In: Rossor MN, editor. *Unusual Dementias*. London: Baillière Tindall, 1992, 583-609.
- Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., Thompson, C. K., Weintraub, S. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol.*, 2014, Oct, 10, 10, 554-569.
- Mesulam, M., et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia. *Arch. Neurol.*, 2007, 64, 43-47.
- Mesulam, M. M. Primary progressive aphasia—differentiation from Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1987, 22, 533-534.
- Mesulam, M. M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol.* 11, 1982, 592-598.
- Mesulam, M. M., et al. Words and objects at the tip of the left temporal lobe in primary progressive aphasia. *Brain*, 2013, 136, 601-618.
- Mesulam, M. M. Primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.*, 2001, 49, 425-432.
- Neary, D., et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998, 51, 1546-1554.
- Pick, A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie [German]. *Prager Medizinische Wochenschrift* 1892, 17, 165-167.
- Sérieux, P. Sur un cas de surdité verbale pure [French]. *Revue de Medecine*, 1893, 13, 733-750.
- Shriberg, L. D., Ballard, K. J., Tomblin, J. B., Duffy, J. R., Odell, K. H., Williams, C. A. Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7;13 translocation affecting FOXP2. *J Speech Lang Hear Res.*, 2006, Jun, 49, 3, 500-525.
- Weintraub, S., Mesulam, M. M. Four neuropsychological profiles in dementia. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of Neuropsychology*, Vol. 8, Amsterdam: Elsevier, 1993, 253-281.

ЕКСТРЕМНОТО СУТРЕШНО ПОВИШАВАНЕ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ РИСКОВ ФАКТОР ЛИ Е ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ? IS MORNING SURGE IN BLOOD PRESSURE RISK FACTOR FOR COGNITIVE IMPAIRMENT?

Т. Янева-Сиравкова, Р. Търновска-Къдрева, Л. Трайков, Д. Василев

УМБАЛ „Александровска“,
Клиника по Кардиология
Клиника по Неврология,
Адрес за кореспонденция: Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“
Ул. „Георги Софийски 1“, София 1431
e-mail: teodora.yaneva@gmail.com

T. Yaneva-Sirakova, R. Tarnovska-Kadreva, L. Traykov, D. Vassilev.

Clinic of Neurology,
Clinic of Cardiology
UMHAT "Alexandrovskia", Medical University - Sofia
Address for correspondence: Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovskia"
1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
e-mail: teodora.yaneva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В редица проучвания екстремното ранно сутрешно покачване на артериалното налягане (morning surge) е свързано с повишен риск от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти, вкл. и „тихи“ мозъчни инсулти. Ранното сутрешно покачване на артериалното налягане е свързано, от една страна, с повишена честота на инсултите, от друга страна, с малкосъдова дисфункция. Доказано е, че наличието на мозъчен инсулт е рисков фактор за когнитивни нарушения със съдов произход. През последните години излязоха съобщения за ролята на малкосъдовата дисфункция при развитието на когнитивни нарушения. Все повече се говори за общи съдови патогенетични механизми при развитие на болест на Алцхаймер и съдова деменция. Така естествено възниква въпросът дали екстремното ранно сутрешно покачване на артериалното налягане е рисков фактор за когнитивни нарушения и може ли да бъде провеждана профилактика. До момента не са достатъчно изследванията в тази насока и резултатите са предимно косвени.

Ключови думи: ранно сутрешно покачване, когнитивни нарушения, мозъчно-съдови инциденти.

ВЪВЕДЕНИЕ

В редица изследвания пациентите с екстремно сутрешно покачване (СП) на артериалното налягане (АН), както и тези, при които не се наблюдава естествения нощен спад в стойностите (non-dippers, reisers), са с повишен риск от мозъчно-съдови и сърдечно-съдови инциденти [31]. Все още се проучват конкретните патофизиологични механизми, отговорни за тези нарушения в циркадния ритъм с оглед тяхното медикаментозно повлияване

ABSTRACT

There are studies that report correlation between exaggerated morning surge of blood pressure and elevated cardiovascular and brain incidents, incl. silent brain infarcts. On one hand morning surge of arterial blood pressure is correlated with elevated stroke frequency, on the other – with small-vessel disease. It is proved that major stroke is a risk factor for vascular cognitive impairment. The results from recent studies show that small-vessels changes play an important role in cognitive impairment. Vascular factors seem to play an important role in Alzheimer's disease. Thus, naturally comes the question whether abnormal morning surge of blood pressure is a risk factor for cognitive impairment and whether it is possible to conduct prophylaxis. The results in this field are insufficient yet to draw any definitive conclusion and only well-devised hypotheses can be drawn.

Key words: morning surge, cognitive impairment, silent brain infarcts, small vessel disease.

и понижаване на риска. Проведените до момента изследвания показват нарушения на симпатиковата нервна система, солево и обемно обременяване, активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).

Ранното СП на АН се определя като от средното систолно АН по време на първите 2 часа след събуждане се извади средното систолно АН по време на този час през нощта, в който е измерена най-ниската стойност на систолно АН (24, 8) Естественият циркаден ритъм на сърдечно-съдовата система предполага по-

нижаване на АН през нощта с 15-25% от дневните стойности. При 20-40% от пациентите това не става – non-dippers. Причината е абнормно повишена адренергична стимулация и понижен вагусов тонус по време на сън [20]. Случаите с покачване на средните стойности на АН през нощта (risers, reverse-dippers) или с >20% спад е доказано, че също са с повишен риск от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти [26]. Сутрешното покачване на АН в известна степен е нормален феномен, който е свързан с различни неврохуморални и хормонални механизми, като с основно значение е пряката симпатикусова стимулация на сърцето и съдовете и съответен на това отговор с повишена сърдечна честота и съдов тонус [22] виж фиг. 1). Това е необходимо във връзка с преминаване на организма от покой в пълна активност. Експресивното покачване на АН в раните часове обаче се разглежда като сърдечно-съдов рисков фактор, като на настоящия етап се проучва кои са точните стойности на СП, над които може да се

говори за риск. Проучванията показват, че в сутрешните часове (между 6.00 и 12.00) има 40% по-висок риск от миокарден инфаркт, 29% по висок риск от внезапна сърдечна смърт и 49% от инсулт в сравнение с останалите часове на денонощието (3, 4).

Така всяко отклонение от естествения денонощен ритъм на АН се оказва, че е свързано с повишен риск от мозъчно-съдови и сърдечно-съдови инциденти. Терапията на пациентите е логично да бъде насочена към запазване на циркадния ритъм на стойностите на АН.

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ

Все още се проучват конкретните патофизиологични механизми, отговорни за тези нарушения в циркадния ритъм, с оглед тяхното медикаментозно повлияване и понижаване на риска. Сутрешното покачване на АН се дължи на активиране на симпатикусовата нервна система, а нощния спад – на понижената ѝ активност. Вторият основен регулационен фактор в циркадния ритъм на АН е РААС, като СП е



Фиг. 1. Патогенетични механизми в основата на СП и ролята му като рисков фактор
Адаптирано от: Kario K.12

свързано в най-висока степен с ангиотензин II (виж фиг. 2). РААС се активира рано сутрин от симпатикуса, така че пикът на всички хормони пот оста да е в сутрешните часове [30, 32]. Загубата на естествения спад на АН през нощта може да е свързана също така със сънна депривация или ексцесивен прием на сол и обемно обременяване. В проучване на Uzu и съавт. [25] е показано, че редуцирането на приема на готварска сол води до нормализиране на дипинг-статуса при пациенти с обемно обусловена хипертония.

В редица изследвания пациентите с екстремно сутрешно покачване (СП) на АН, както и тези, при които липсва естественият нощен спад в стойностите (non-dippers, reisers), са с повишен риск от мозъчно-съдови и сърдечно-съдови инциденти [31].

Повишената симпатикусова активност и адренергична стимулация води до повишаване на тонуса на резистивните съдове (8). Напрежение в съдовата стена може да доведе до изразен спазъм и нарушение на

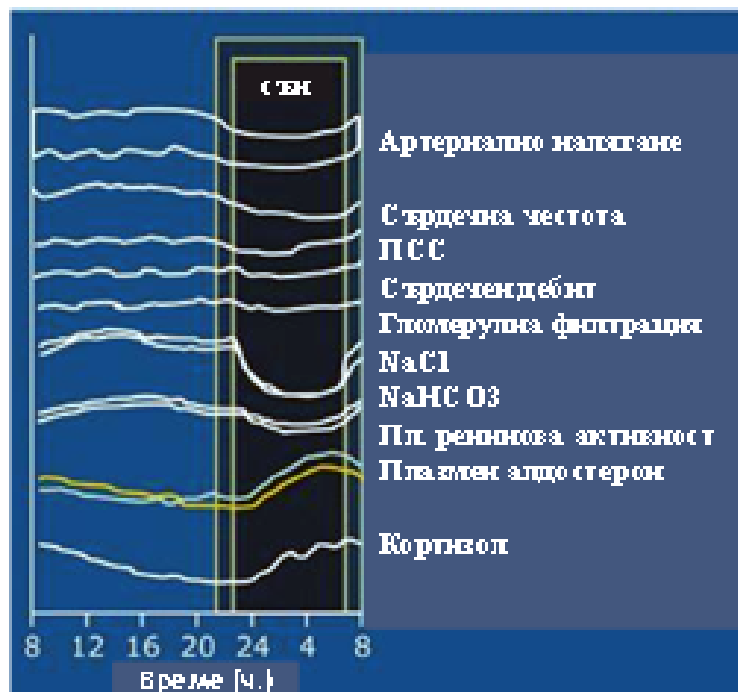
да бъде причина и за мозъчни инсулти без клинична изява („тихи“ инсулти) [9].

Ранно сутрешно покачване и малко-съдова дисфункция

Много са проучванията, които показват причинноследствена връзка между повишената ригидност на аортата и малко-съдовото увреждане на бъбреците [21]. За повишаване на аортната ригидност основно значение имат АХ и захарният диабет. Обект на настоящия обзор обаче са предимно нарушенията на циркулацията на мозъка като причина за КН.

Съдовото КН и болестта на Алцхаймер [19] са свързани със сърдечно-съдовите РФ: САН, ПН, нарушена гликемия на гладно, ЗД, повишен LDL-холестерол, понижен HDL-холестерол, заседнал живот в средна възраст [13]. Различни по структура лезии в мозъка са свързани с нарушена съдова структура и функция и с КН. Доказано е, че тихите корови и подкорови инфаркти, които водят до нарушаване на когнитивните функции и прогресивното им влошаване са резултат на сърдечно-съдовите РФ и най-вече на АХ [12]. Натрупванията от хемосидерин в мозъчното вещество в резултат на микрокръвоизливи поради нарушена функция на малките съдове и преходни самоограничаващи се микрокръвоизливи са пропорционални на ПН [29]. Мозъчната атрофия също е свързана със сърдечно-съдовите РФ, зависи от уврежданията на малките съдове и води до КН [7].

Ранната сутрешна симпатикусова активация води до покачване на плазмената концентрация на катехоламините. Това е причина за повишено механично напрежение и тонус на резистивните съдове, а също така и склонност към спазми, които от своя страна водят до изразено ранно СП на АН. Повишената кортизолова секреция сенсibiliзира миокарда към вазоконстрикторните ефекти на катехоламините. Връзката между пови-



Фиг. 2. Нормални процеси по време на събуждане
Адаптирано от: White WB.32

кръвотока, вкл. и в коронарните артерии. Повишените плазмени нива на кортизол сенсibiliзират коронарните съдове към действието на катехоламините. Съдовият спазъм в малките артерии на мозъка може

шения тонус на съдовете, СП на АН и мозъчно-съдовите инциденти при възрастни е доказана от Kario и съавт [9]. Тъканната РААС също има циркаден ритъм на активация в ранните часове и ефективно може да бъде потисната медикаментозно подобно на системната.

Ранно сутрешно покачване и инсулти

Проучване на Kario и съавт. [8] сред хипертоници в напреднала възраст показва, че рискът от мозъчно-съдов инцидент (диагноза поставена на ядрено-магнитен резонанс) е 2,7 пъти по-висок при пациенти със СП ≥ 55 mmHg. Този ефект е независим от конкретните стойности на амбулаторно мониторираното АН (АМАН) и от наличието на белези на увреждане на другите прицелни органи. Проследени били 519 пациенти със средна възраст 72 г. за среден период от 41 месеца. 53-мата пациенти със СП ≥ 55 mmHg имали значимо по-висока честота на множествени инфаркти (57% срещу 33%, $p < 0,001$) и по-висока честота на големите инсулти (195 срещу 7,3%, $p = 0,004$) в сравнение с пациенти с по-ниски стойности на СП на АН, като за всеки 10 mmHg покачване на СП на АН рискът от инсулт се повишава с 24% ($p = 0,004$). Тези резултати показват, че независимо от наличието или липсата на артериална хипертония, патологично повишеното СП може да се окаже решаващ фактор за разкъсване на артериалната стена, отслабена от различни фактори [14].

В друго проучване – на 1656 пациенти с инсулт, се показва, че има два пика – ранен сутрешен и по-малък във вечерните часове, като циркадният ритъм на мозъчно-съдовите инциденти е независим от другите клинични рискови фактори и променливи. Смята се, че основна роля играят денонощната вариабилност на АН, както при наличие, така и при липса на АХ, и съпътстващия я хиперкоагулабилитет. Вероятно терапия, насочена към корекция на ранното СП на АН, би имала протективен ефект по отношение на инсултите [2].

Подобен на исхемичните мозъчни ин-

султи бифазен циркаден ритъм (с изразен сутрешен пик и по-малък вечерен) следва и честотата на хеморагичните инциденти: субарахноидните хеморагии [5], руптурите на аортните аневризми [16] и епис-таксиса [15]. Артериалната хипертония е приета като основен рисков фактор както за исхемичните, така и за хеморагичните мозъчни инциденти. Във всички тези изследвания се оказва обаче, че независимо от конкретните стойности на АН най-важният параметър е по-скоро повишената вариабилност на стойностите. Тя се оказва решаваща за структурно променените и отслабени артерии. Медикаменти, които намаляват ранното СП, могат да имат протективен ефект спрямо мозъчно-съдовите инциденти.

Наличието на голям клинично изявен исхемичен мозъчен инсулт или множество инсулти без клинична изява са рискови фактори за когнитивни нарушения и съдова деменция.

В кохорта от проучването Rotterdam Scan Study [28] 1015 включва пациенти на възраст между 60 и 90 г., които изходно (1995-1996 г.) били без деменция и без преживян инсулт. При контролите 1999-2000 г. се установило, че 30 пациенти са с деменция, като наличието на тихи мозъчни инфаркти удвоява риска от развитие на деменция. Изследователите заключават, че пациентите с тихи инсулти са с повишен риск от развитие на деменция и по-бързо влошаване на клиничната симптоматика.

Ранно сутрешно покачване и когнитивни нарушения

АМАН се оказва изключително полезен метод в диагностиката на нарушения циркаден ритъм на АН. В проучване на Haiyan и съав. средните стойности на офисното АН при пациенти със и без леки когнитивни нарушения не се различават значимо. При АМАН се установява, че при пациентите с леки когнитивни нарушения има патологичен денонощен профил на АН и най-вече повишено систолно АН в сравнение с тези без леки когнитивни нарушения ($P = 0.008$) [6]. Най-силна е

връзката „леки когнитивни нарушения – нощно покачване на АН“, последвани от non-dipping статус и extreme-dipping статус. Високите абсолютни стойности на систолното АН и non-dipping статуса са индикатори за наличие на понижен обем на мозъчната тъкан и когнитивни нарушения [17]. В проспективно проследяване на степента на спад в когнитивните функции в зависимост от АМАН при пациенти с преживян инсулт се установи, че високите нощни стойности на АН и липсата на естествен спад повишават риска от инсулт и последващи когнитивни нарушения [34]. В проучване в Упсала, Швеция 999 мъже на седемдесет годишна възраст били изследвани изходно и след 20 г. Всички те били с високо диастолно АН при първичния преглед на 50-годишна възраст. Анализът на резултатите им след 20 г. довел до извода, че високото диастолно АН по време на де-нонощието, по-dipping и инсулиновата резистентност и захарният диабет могат да бъдат причина за когнитивни нарушения [1].

Проучването Bronx Aging е проспективно проучване на 488 възрастни пациенти от домове, средна възраст над 75 г., които изходно не се имали деменция. Периодът на проследяване е на всеки 12-18 месеца. Установява се, че ниските стойности на диастолното АН повишават риска от развитие на деменция, но не и съдова деменция [27]. Може да се каже, че промените в АН при болест на Алцхаймер водят до невронална дегенерация и понижаване на количеството невротрансмитери, които регулират АН. Така ниското АН може да е следствие от деменцията, особено болест на Алцхаймер, при която има дисфункция на вегетативната нервна система [18]. От друга страна, при тежка атеросклероза ниското перфузионно налягане може да доведе до деменция по пътя на нарушена авторегулация. Мозъчната хипоперфузия е причина за свръхекспресия на гените за бета-амилоид прекурсорния протеин [23].

При проследяване на пациенти с лакунарни инфаркти при тези, които развиват деменция АН, спада, докато при пациентите с положителна прогноза АН се покачва [35].

В редица проучвания е открита зависимост между екстремното спадане на АН през нощта и развитието на МСБ и деменция. В тези случаи обаче въпросът дали това се дължи на екстремното понижаване на АН *per se* и релативна органна хипоперфузия или изразено СП, остава без отговор. В друго свое проучване Kario и съавт. [10] показват връзката екстремно нощно спадане – повишен риск от инсулт, но не могат ясно да определят на какво точно се дължи тази повишена честота на инцидентите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркадният ритъм на артериалното налягане има важно значение за развитието на когнитивни нарушения. Всяко отклонение от нормалните варианти по посока на по-ниски или по-високи стойности може да компрометира мозъчния кръвоток. Има връзка между екстремното сутрешно покачване и леките когнитивни нарушения. Необходимо е провеждането на допълнителни изследвания в областта, тъй като до момента наличните данни не дават отговор на въпроса как ефективно може да се контролира екстремното сутрешно покачване и това практически води ли до профилактика на когнитивните нарушения – пряко или косвено, чрез намаляване на честотата на инсултите.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Akiguchi, I., Yamamoto, Y. Vascular mechanisms of cognitive impairment: roles of hypertension and subsequent small vessel disease under sympathetic influences. *Hypertension Research*. 2010; 33: 29-31.
2. Casetta, I., Granieri, E., Fallica, E., et al. Patient Demographic and Clinical Features and Circadian Variation in Onset of Ischemic Stroke. *Arch Neurol*. 2002; 59: 48-53
3. Cohen, M., Rohtla, K., Lavery, C., et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1512-6.
4. Elliott, W. Circadian variation in the timing of

- stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998; 29: 992-6.
5. Gallerani, M., Portaluppi, F., Maida, G., et al. Circadian and circannual rhythmicity in the occurrence of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1996; 27: 1793-7.
6. Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni, L., et al. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *Br Med J* 1996; 312: 805-8.
7. Heijer, T., Skoog, I., Oudkerk M., et al. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 307-13.
8. Kario, K., Pickering, G., Umeda, Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; 107: 1401-06.
9. Kario, K., Pickering, T., Hoshida, S., et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 668-75.
10. Kario, K., Shimada, K., Matsuo, T., et al. Stroke prognosis and abnormal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001; 38: 852-857.
11. Kario, K. Morning Surge and Variability in Blood Pressure. A new therapeutic target? *Hypertension* 2005; 45: 485-48.
12. Kario, K. Vascular Damage in Exaggerated Morning Surge in Blood Pressure Hypertension. 2007; 49: 771-772.
13. Launer, L., Masaki, K., Petrovitch, H., et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.
14. Manfredini, R., Boari, B., Portaluppi, F., Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives. *Circulation*. 2003; 108: e72-e73.
15. Manfredini, R., Portaluppi F, Salmi R, et al. Circadian variation in onset of epistaxis: analysis of hospital admission. *BMJ*. 2000; 321: 111-2.
16. Manfredini, R., Portaluppi, F., Zamboni, P., et al. Circadian variation in spontaneous rupture of abdominal aorta. *Lancet*. 1999; 353: 643-4.
17. Nagai, M., Hoshida, S., Ishikawa, J., et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 1548-1550.
18. Nakamura, S., Takemura, M., Ohnishi, K., et al. Loss of large neurons and occurrence of neurofibrillary tangles in the tuberomammillary nucleus of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1993; 151: 196-199.
19. Peila, R., Rodriguez, B., Launer, L. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1256-62.
20. Prisant, L. M. Blunted nocturnal decline in blood pressure. *J Clin Hypertens*. (Greenwich). 2004; 6: 594-7.
21. Safar, M., London, G., Plante, G. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004; 43: 163-8.
22. Schofl, C., Becker, C., Prank, K., et al. Twenty-four hour rhythms of plasma catecholamines and their relation to cardiovascular parameters in healthy young men. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137: 675-83.
23. Shi, J., Yang, S., Stubbley, L., et al. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res*. 2000; 853: 1-4.
24. Stergiou, G., Mastroantonakis, S., Roussias L. Morning Blood Pressure Surge: The Reliability of Different Definitions. *Hypertension Research* (2008) 31, 1589-94.
25. Uzu, T., Ishikawa, K., Fujii, T., et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1997; 96: 1859-62.
26. Verdecchia, P., Angeli, F., Staessen, J. A. Compared with whom? Addressing the prognostic value of ambulatory blood pressure categories. *Hypertension*. 2006; 47: 820-21.
27. Verghese, J., Lipton, R., Hall, C., et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003; 61: 1667-72.
28. Vermeer, S., Prins, N., den Heijer, T., et al. Silent Brain Infarcts and the risk of Dementia and Cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
29. Vernooij, M. van der LA, Ikram, M., et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008; 70: 1208-14.
30. White, W. Ambulatory blood pressure monitoring for the assessment of antihypertensive therapy in clinical trials. In: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press Inc. 2007: 57-75.
31. White, W. Importance of Blood Pressure Control Over a 24-Hour Period. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13(8) (suppl S-b): S34-S39.
32. White, W. B. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens*. 2003; 21(suppl 16): S9-S15.
33. Yamamoto, Y., Akiguchi, I., Oiwa, K., et al. Twenty-four-hour blood pressure changes in the course of lacunar disease. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 100-6.
34. Yamamoto, Y., Akiguchi, I., Oiwa, K., et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke*. 1998; 29: 570-6.

Acutil®

Омега-3 мастни киселини (DHA и EPA), екстракт от листа на гинко билоба, фосфатидилсерин от соя, витамин Е, витамин В12, фолиева киселина

ПОДРЕДИ УМА СИ

Acutil® е хранителна добавка, която съдържа омега-3 ненаситени мастни киселини и екстракт от гинко билоба, фосфатидилсерин, фолиева киселина и витамини Е и В12.

Състав:

Омега-3 **мастни киселини (DHA и EPA)**, екстракт от листа на гинко билоба, соя фосфатидилсерин, витамин Е (α-токоферол), витамин В12, фолиева киселина. Други съставки: говежди желатин, овлажнител: глицерин, сорбитол, оцветители: червен и жълт железен оксид, емулгатор: глицерил моностеарат.

Как се приема Acutil®:

Препоръчителната дневна доза е 1 капсула (0,9g), приемана по време на или след хранене, с безалкохолни напитки. **Acutil®** може да се приема продължително време. Хранителните добавки не трябва да се използват като заместител на разнообразното и балансирано хранене и здравословен начин на живот. Не превишавайте препоръчителната дневна доза.

Предупреждения:

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате този продукт:

- Ако вземате някои лекарства или сте планирали хирургична процедура;
- Ако сте бременна или кърмите;
- Ако приемате антикоагуланти или тромبوцитни антиагреганти;
- Ако страдате от диабет.

Acutil® не съдържа захароза, глутен, млечни деривати, изкуствени аромати, пшеница и ферменти.

Acutil® не трябва да се приема при известна свръхчувствителност към някоя от съставките.

Опаковка с 30 капсули. Общо тегло на капсулното съдържимо: 27,1g.

Състав на една капсула Acutil®		% ПДД*
Рибено масло	500 mg	-
Омега-3 мастни киселини	350 mg	-
Докозахексаенова киселина**	250 mg	-
Ейкозапентаенова киселина**	40 mg	-
Екстракт от гинко билоба	60 mg	-
Фосфатидилсерин	15 mg	-
Витамин Е	5 mg	50%
Фолиева киселина	250 mg	25%
Витамин В12	5 mg	250%

* Препоръчителна дневна доза

** Средни стойности



Анджелини Фарма България ЕООД
София 1592, бул. „Асен Йорданов“ №10

Хранителните добавки не са заместител
на разнообразния хранителен режим

ANGELINI

memigmin®
memantine hydrochloride
филмирани таблетки от 10 mg x 14 броя



МИСЛЯ, ДЕЙСТВАМ, ПРЕЖИВЯВАМ!

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта: 04.10.2013.
Моля, преди да предпишете Memigmin®, прочетете кратката характеристика на продукта.
IAL-30788/21.07.2014

За пълна информация:
ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов № 6, ет. 6
тел.: 02/ 987 60 40, www.egis.bg



МОЗЪЧНА АТРОФИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ВРЪЗКАТА Й С КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ CEREBRAL ATROPHY IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS RELATION TO COGNITIVE PERFORMANCE

**Т. Кунчев, Ш. Мехрабиан, М. Райчева,
Л. Трайков**

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

*Адрес за кореспонденция: д-р Тодор Кунчев,
Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Алек-
сандровска“, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, 1431
София;*

e-mail: drtodorkunchev@yahoo.co.uk

**T. Kunchev, S. Mehrabian, M. Raycheva
, L. Traykov**

*Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovskia",
Medical University -Sofia*

*Address for correspondence: Clinic of Neurology,
UMHAT "Alexandrovskia"*

1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia

e-mail: drtodorkunchev@yahoo.co.uk

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: Когнитивни нарушения се наблюдават при до 70% от пациентите с множествена склероза. Изследванията с ядреномагнитен резонанс са доказали, че атрофичните мозъчни промени по-точно предсказват появата на когнитивни нарушения в сравнение с броя и обема на лезиите в бялото мозъчно вещество при множествена склероза.

ЦЕЛ: Целите на това изследване са да се проучат общата корова атрофия и атрофията на медиалния темпорален дял при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза и да се изследва връзката между атрофия и когнитивен статус.

МЕТОДИ: Двадесет и двама пациенти (средна възраст 38.8 ± 10.1 години) бяха изследвани клинично, с подробна невропсихологична батерия и с магнитнорезонансна томография (МРТ). Общата корова атрофия и атрофията на медиалния темпорален дял се оцениха с визуални скали за степен на атрофията на МРТ. Пациентите бяха разделени в две групи: пациенти с когнитивно увреждане и когнитивно съхранени пациенти.

РЕЗУЛТАТИ: Дванадесет (54.5%) пациенти с множествена склероза се класифицираха като пациенти с когнитивен дефицит. Общата корова атрофия е значително по-изразена в групата пациенти с когнитивен дефицит ($p=0.001$) в сравнение с когнитивно съхранените пациенти. Атрофията на медиалния темпорален дял също е значимо по-изразена при групата пациенти с когнитивно увреждане спрямо когнитивно съхранените пациенти ($p=0.01$). Оценка за вербална и невербална памет, както и семантичната вербална флуентност корелираха значимо с атрофията на медиален темпорален дял. Някои тестове за егзекутивни функции в допълнение на тестовите за вербална и невербална памет корелираха в голяма степен с общата корова атрофия. МоСА се представи като

ABSTRACT

BACKGROUND: Cognitive impairment (CI) is present in up to 70% of all patients with multiple sclerosis (MS). Magnetic resonance imaging (MRI) studies have shown that atrophy measures are better predictors of CI than white matter lesion volume in MS.

OBJECTIVE: The objectives of this study are to investigate the global cortical atrophy (GCA) and medial temporal lobe atrophy (MTLA) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and to explore the relationship between atrophy and cognitive performance.

METHODS: Twenty two patients (mean age 38.8 ± 10.1) underwent clinical, detailed neuropsychological and neuroimaging (MRI) examination. GCA and MTLA were assessed by visual MRI atrophy rating scales. The patients were classified in two groups: patients with cognitive impairment (CI) and cognitive preserved (CP) patients.

RESULTS: Twelve (54.5%) MS patients were classified as having CI. GCA was significantly more pronounced in the group of patients with CI ($p=0.001$) in comparison with CP patients. Interestingly, MTLA was also significantly more prominent in the CI group than in CP patients ($p=0.01$). Verbal and non-verbal memory scores, as well as semantic verbal fluency were significantly correlated to MTLA. Several executive functioning measures were highly correlated to GCA, in addition to verbal and non-verbal memory. MOCA appeared to be a more sensitive neuropsychological scale for general cognitive functioning associated with cerebral atrophy in comparison with MMSE.

CONCLUSION: Our results showed that visual MRI atrophy rating scales could be a feasible and facile method for evaluation of MS patients in relation to cognitive impairment. GCA and MTLA were related to specifically impaired cognitive domains even in patients with mild RRMS.

Key words: multiple sclerosis, brain atrophy, neuropsychological evaluation, visual scales

по-чувствителна скала за оценка на общото когнитивно функциониране в сравнение с MMSE.

ОБСЪЖДАНЕ: Резултатите ни представят визуалните MPT скали като валиден и лесен метод за оценка на пациентите с множествена склероза във връзка с когнитивните нарушения. Общата корова атрофия и атрофията на медиален темпорален дял са свързани с увреди в конкретни когнитивни области дори при пациенти с ранна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Ключови думи: множествена склероза, мозъчна атрофия, невропсихологична оценка, визуални скали

ВЪВЕДЕНИЕ

Когнитивни нарушения се наблюдават при до 70% от пациентите с множествена склероза [4], налични са още в най-ранните фази на заболяването, прогресират в него-вия ход и се превръщат в една от основните причини за влошаване качеството на живот на пациентите. Най-често се засягат скоростта на обработка на информацията, зрительно-пространствените функции, вниманието, паметта, ексекутивните функции, вербалната флуентност [4]. Клиничната картина обикновено се представя с лек и характерен когнитивен дефицит, който обаче може да варира значително по тежест между различните пациенти. Изследването на тези промени със специфична и подбрана батерия от невропсихологични тестове дава възможност за обективна оценка както на изявления, така и на субклиничния когнитивен дефицит и има все по-решаваща роля в оценката на тежестта на заболяването, преценка за нужната терапия и проследяване на нейния ефект. При оценката на когнитивния статус трябва да се имат предвид и някои често срещани и наслагващи се фактори – наличието на съпътстващи заболяването депресия и умора [5], нарушения на съня [10], хроничен болков синдром. Връзката между когнитивните нарушения и физическата инвалидизация е широко дискутирана тема, но последните проучвания доказаха, че скалата за инвалидизация Expanded Disability Status Scale (EDSS), стандартно включвана в клиничните проучвания

като основен показател за прогресията на заболяването, има ниска чувствителност при отразяване тежестта на когнитивните нарушения, които корелират с тежестта на атрофичните промени при невроизобразяване, съответно и с продължителността на заболяването [9].

В генезата на когнитивните нарушения се обсъждат както демиелинизиращите лезии, предизвикващи дисконекция между отделните мозъчни структури, така и последващите или съпътстващи тези промени атрофични нарушения – общи [обща загуба на мозъчен паренхим, измерване ширината на трети вентрикул] и по-специфични (хипокамп, таламус, corpus callosum) [6]. Относителната роля на тези два различни патогенетични механизма, както и връзката между тях, са все още недостатъчно изяснени. От една страна, броят, големината и разположението на лезиите са доказали пропорционалната си връзка с влошаване на когнитивния дефицит в множество проучвания, но от друга, чрез използването на модерните неконвенционални и функционални магнитнорезонансни техники, напоследък се регистрират дегенеративни промени в досега смятаното за „нормално изглеждащо“ бяло вещество още при дебюта на заболяването. Това поставя въпроса за двойствената генеза на когнитивните нарушения още в най-ранните стадии на болестта. През последните години има доказателства, че атрофичните промени при невроизобразяване са с по-изявена прогностична стойност по отношение на когнитивния статус спрямо броя и обема на демиелинизиращите лезии в бялото вещество [12]. Все по-голямо внимание се обръща и на различните видове (поне отчасти) характерни и различни анатомично подвидове атрофични промени при това заболяване [17].

Изследванията върху ролята на атрофията на темпоралния дял във връзка с клинични и субклинични прояви на когнитивни нарушения са засега по-скоро ограничени (1, 2, 3). Целта на настоящото проучване е да се изследват общата корова атрофия и атрофията на

медиалния темпорален дял при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза и да се разкрие връзката им с когнитивните нарушения.

МЕТОДИ

22-ма пациенти с множествена склероза (средна възраст 38.8 ± 10.1) бяха изследвани клинично с неврологичен статус, подробна невропсихологична батерия и магнитнорезонансна томография (MPT) на главен мозък. Невропсихологичната батерия обхваща множество когнитивни сфери (общ когнитивен статус, вербална и невербална памет, гнозис, праксис, езикови способности, внимание, екзекутивни функции). Включени са следните скали и тестови методи:

- *Общо когнитивно функциониране* – скалите Mini-Mental State Examination (MMSE) и Montreal Cognitive Assessment (MoCA);

- *Заучаване на нова информация, епизодична вербална памет* – Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) – на изследваното лице се представят последователно 4 карти с по 4 думи и след интерференция с обратно броене има три опита за самостоятелно припомняне на представените думи; за думите, които не е успял да си припомни, пациентът получава семантично подсказване, непосредствено след фазата на подпомаганото заучаване на изследваното лице трябва да разпознае заучаваните думи сред други нови думи; опитът за самостоятелно припомняне на 16-те думи се повтаря след около 25-30 минути;

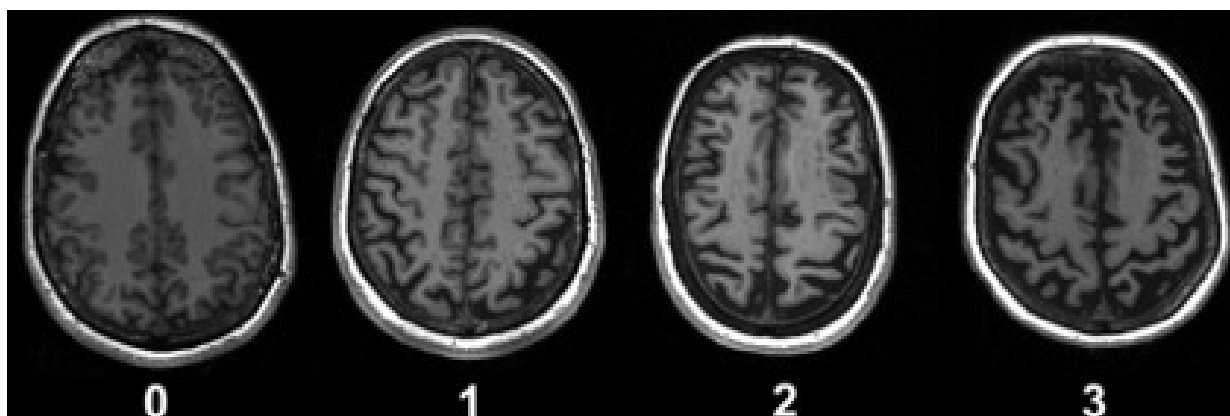
- *Заучаване на нова информация, епизодична зрително-пространствена памет* – Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMТ-R) – на изследваното лице се представя лист с шест фигури за 10 секунди, които той трябва да възпроизведе чрез рисуване по памет в рамките на три опита с повторно представяне на фигурите преди всеки опит; 25-30 минути след третия опит пациентът трябва да нарисова фигурите по памет;

- *Внимание и екзекутивни функции*

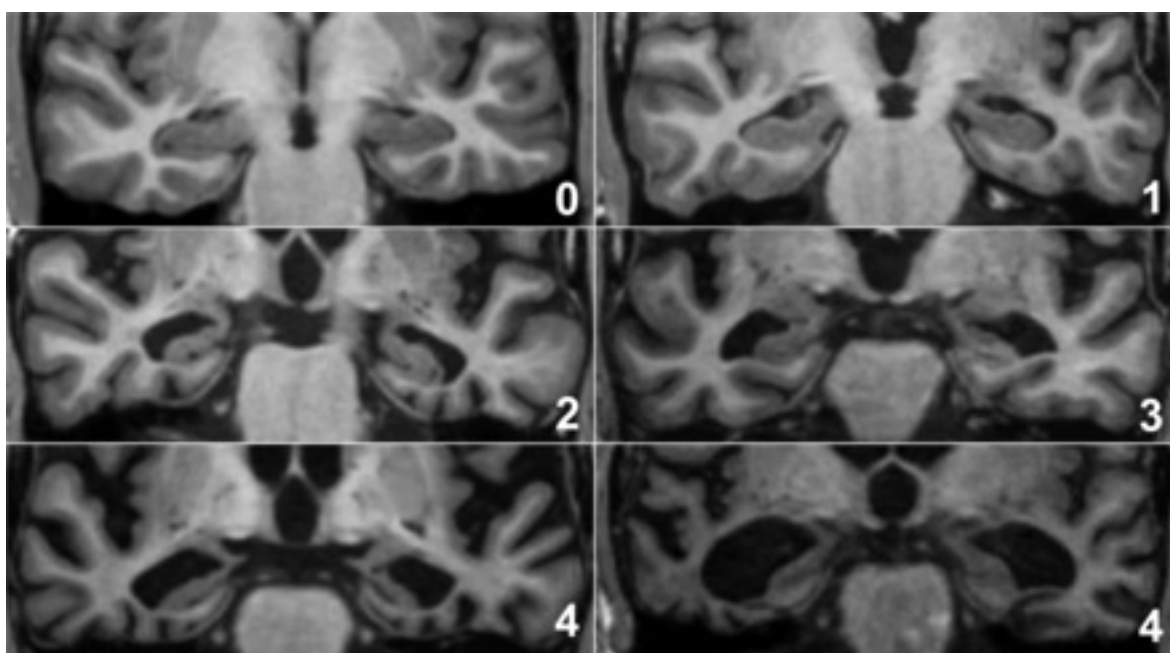
- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) – тест за слухово проследяване на серия от представящи се през 3 секунди едноцифрени числа, като изследваното лице трябва да каже сбора на всеки две последни числа; Symbol Digit Modalities Test (SDMT) – попълване на липсващи цифри под съответни символи по дадена на изследваното лице легенда; Digit Symbol Modalities Test (DSMT) – попълване на липсващи символи под съответни цифри по дадена на изследваното лице легенда; Trail Making Test в две части – част А изисква от изследваното лице да свързва последователно числата от естествения ред за време, а в част Б се свързват алтерниращо числата от естествения ред и буквите от азбуката във възходящ ред (число-буква-число-буква) и Stroop Colour Word Test (SCWT) в три части – в първата за време пациентът чете думи, означаващи цветове, във втората назовава за време изобразени цветове, а в третата назовава за време цвета на мастилото на напечатани думи, означаващи цвят, различен от непосредствено възприемания цвят (конфликтно подусловие);

- *Вербална флуентност* – Isaac's Set Test – изброяване на възможно най-много думи в 4 определени категории, всяка за 15 секунди; фонемна вербална флуентност – изброяване на възможно най-много думи, започващи с определена буква за 1 минута; семантична вербална флуентност – изброяване на възможно най-много животни за 1 минута.

Депресията се оцени чрез въпросника Beck's Depression Inventory, а умората – посредством скалата Fatigue Severity Scale. Общата корова атрофия и атрофията на медиалния темпорален лоб се оцениха чрез визуални скали за степен на атрофията на MPT – четиристепенната скала на Pasquier за обща корова атрофия (Фигура 1) (13) и петстепенната скала на Scheltens за медиална темпорална атрофия (Фигура 2) (16). Пациентите бяха разделени в две групи – пациенти с когнитивно нарушение и когнитивно съхранени пациенти. Пациенти с абнормни резултати на поне



Фиг. 1. Четиристепенна визуална скала на Pasquier за оценка на общата корова атрофия [13]



Фиг. 2. Петстепенна скала на Scheltens за оценка на медиална темпорална атрофия (16)

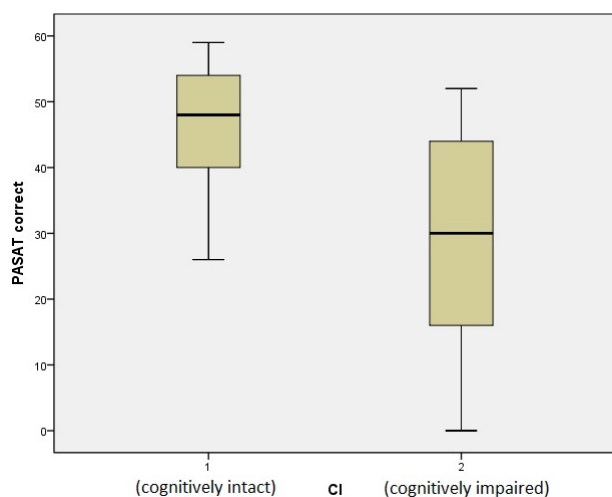
два теста (резултат под 2 стандартни отклонения от референтните стойности) се приеха за пациенти с когнитивни нарушения.

РЕЗУЛТАТИ

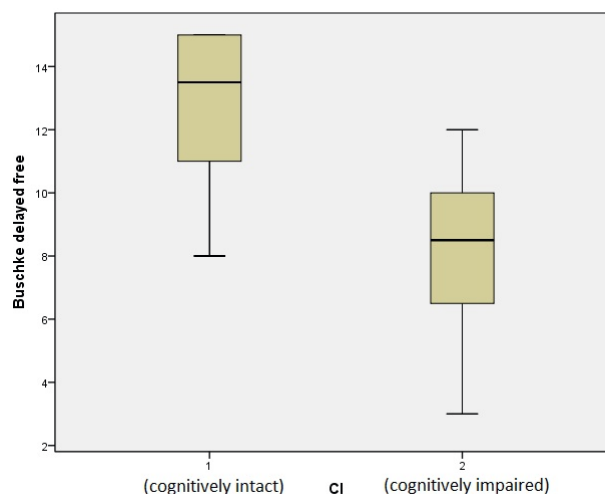
12 от пациентите с множествена склероза (54.5%) бяха класифицирани като пациенти с когнитивен дефицит, а останалите 10 (45.5%) – като когнитивно съхранени. На таблица 1 са представени основните демографски и клинични данни на двете групи пациенти.

Няма съществена разлика между двете групи пациенти по отношение на пол, образование, продължителност на

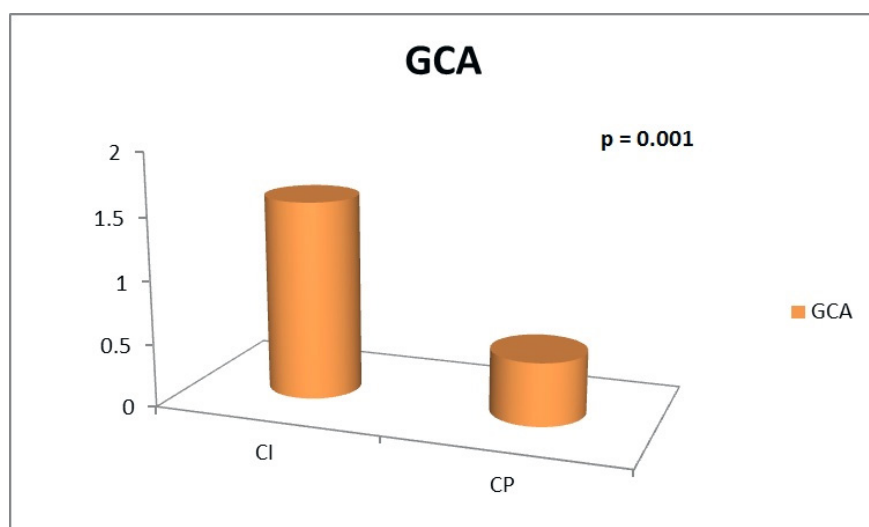
заболяването. Анализът на резултатите от изследването показва статистически значима разлика в постиженията от всички невропсихологични тестове между когнитивно съхранените пациенти и тези с когнитивен дефицит – както по отношение на общото когнитивно функциониране (MMSE, MoCA) (Таблица 1), така и на селективните тестове за изследваните когнитивни сфери (Фигури 3, 4). Макар скалите MMSE и MoCA да се разглеждат като еквивалентни, в текущото изследване пациентите и в двете групи получиха значително по-нисък резултат при оценка на общото когнитивно функциониране чрез скалата MoCA, която се оказа по-



Фиг. 3. Сравнение на резултатите от изследване на теста PASAT между група пациенти с когнитивен дефицит и когнитивно съхранени пациенти



Фиг. 4. Сравнение на резултатите от изследване на вербалната епизодична памет между група пациенти с когнитивен дефицит и когнитивно съхранени пациенти



Фиг. 5. Сравнение на резултатите от оценка на обща корова атрофия между група пациенти с когнитивен дефицит и когнитивно съхранени пациенти

Фиг. 6. Сравнение на резултатите от оценка на медиалния темпорален дял между група пациенти с когнитивен дефицит и когнитивно съхранени пациенти

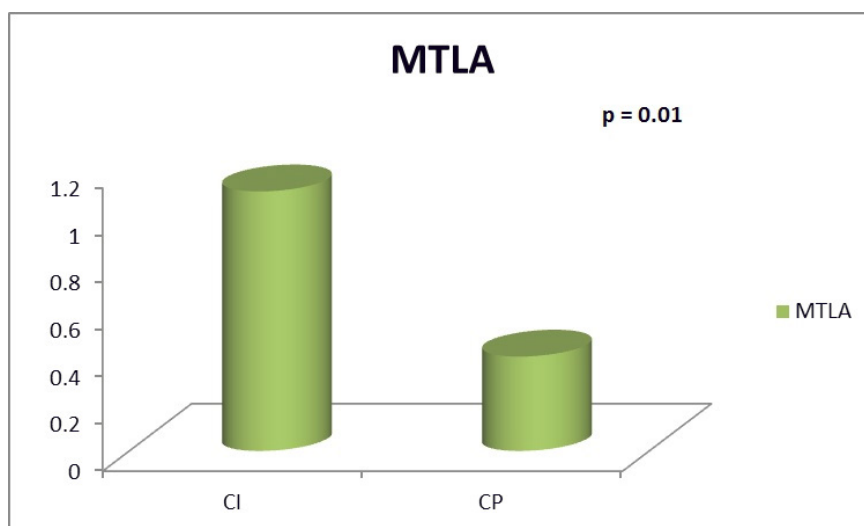


Таблица 1. Демографски и клинични данни на изследваните пациенти

	Пациенти с когнитивен дефицит (N=12)	Когнитивно съхранени пациенти (N=10)	P
Възраст	43.9±9.2	32.7±7.6	0.006
Пол (Ж/М)	(8/4)	(7/3)	0.87
Образование	3.2±1.3	2.2±1.4	0.12
Продължителност на заболяването в години	9.5±7	3.2±4.8	0.02
EDSS	3.4±1.8	2.3±1	0.11
MMSE	26.7±2	29±0.9	0.003
MoCA	22±3.98	29±1.1	0.000
Умора	4.3±1.9	2.6±1.3	0.03
Депресия	15.6±9	8.1±5.8	0.03

Данните са представени като средни стойности ± SD. EDSS-Kurtzke Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; MoCA - Montreal Cognitive Assessment

чувствителна за откриване на когнитивни нарушения при този контингент пациенти. Установи се статистически значима връзка между продължителността на заболяването и наличието на когнитивен дефицит (Таблица 1). Такава връзка не беше установена между нивото на физическа инвалидизация, измерена чрез скалата EDSS, и наличието на когнитивен дефицит. Разликата в нивото на образование между двете групи не достигна статистическа значимост. Пациентите с когнитивен дефицит се представиха със значимо повече точки на скалата за оценка на депресивни състояния спрямо когнитивно съхранените пациенти, както и със значимо повече точки на скалата за наличие на хронична умора и влиянието ѝ върху ежедневието на болелите (Таблица 1).

По отношение на магнитнорезонансната находка при пациентите с когнитивен дефицит се установи значително по-изразена обща корова атрофия спрямо групата на когнитивно съхранените ($p = 0.001$) (Фигура 5). Разликата в атрофията на медиалния темпорален дял при когнитивно съхранените пациенти спрямо пациентите с когнитивен дефицит е също статистически значима, макар и в по-лека степен ($p = 0.01$) (Фигура 6). В допълнение се установи корелация между резултатите

от някои невропсихологични тестове и различните типове атрофия. Атрофията на медиалния темпорален дял корелира статистически значимо с резултатите от тестовете за вербална и невербална памет (FCSRT, BVMT-R), както и с теста за семантична вербална флуентност. От друга страна, общата корова атрофия корелира в голяма степен с тестове, оценяващи егзекутивните функции (PASAT, TMT-B), както и в по-лека степен с тестовете за вербална и невербална памет.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящето изследване представяме данни за връзка между общата корова атрофия и атрофията на медиалния темпорален дял, от една страна, и нарушенията в специфични когнитивни сфери, от друга. Установи се, че докато общата корова атрофия корелира основно с тестове за егзекутивни функции (PASAT, TMT-B), атрофията на медиалния темпорален дял се асоциира с постиженията от тестове за вербална (FCSRT) и невербална (BVMT-R) памет, както и с вербална флуентност. Тази връзка между специфични атрофични промени и нарушения в определени когнитивни функции се наблюдава дори и при пациентите с клинично лека форма на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. В допълнение, нашето изследване установи статистически

значима връзка между когнитивното функциониране и продължителността на болестта, което е характерно за прогресивно невродегенеративно заболяване. Това отново поставя въпроса за наличието на първична невродегенеративна компонента в патогенезата на заболяването, чиито механизми са все още недостатъчно изяснени, но са широко обсъждани през последните години – микроглиална активация, ексцитотоксичност, хроничен оксидативен стрес, водещи до митохондриална дисфункция, ретроградна и антероградна дегенерация на демиелинизираните аксони поради липса на трофика и като краен резултат загуба на мозъчно вещество и изчерпване на функционалния резерв [7].

Подобно на други предишни изследвания в проучваната област [11, 15], ние не установихме значима връзка между когнитивното функциониране и физическата инвалидизация, представена чрез EDSS. Депресията и умората са значително по-изразени при пациентите с когнитивно нарушение, което допълнително поставя въпроса за тяхната генеза по-скоро като вторичен спрямо атрофичните промени феномен, а не като първични синдроми [8]. Потенциален анатомичен корелат за появата на умора например са бифронталните увреди, както и подкоровите увреди в други дялове, било то атрофични или предизвикани от невроинфламаторни лезии [14]. В допълнение резултатите ни доказват, че визуалните магнитнорезонансни скали могат да бъдат лесен и достъпен метод за оценка на пациентите с множествена склероза спрямо когнитивните нарушения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Achiron, A., Chapman, J., Tal, S. et al. Superior temporal gyrus thickness correlates with cognitive performance in multiple sclerosis. *Brain Structure and Function*, 2013, 218, 4, 943-950
2. Benedict, R.H., Ramasamy, D., Munschauer, F. et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2009, 80, 201-206
3. Benedict, R.H., Zivadinov, R., Carone, D.A. et al. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 2005, 26, 7, 1824-1831
4. Chiaravalloti, N., DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2008, 7, 12, 1139-1151
5. Diamond, B.J., Johnson, S.K., Kaufman, M. et al. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2008, 23, 189-199
6. Filippi, M., Rocca, M.A., Benedict, R.H.B. et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 75, 23, 2121-2128
7. Friese, M., Schattling, B., Frugger, L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis, 2014, 10, 225-238
8. Hildebrandt, H., Eling, P. A longitudinal study on fatigue, depression, and their relation to neurocognition in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36, 4, 410-417
9. Inglese, M., Adhya, S., Johnson, G. et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2008, 28, 164-171
10. Lehmann, P., Eling, P., Kastrup, A. et al. Self-reported sleep problems, but not fatigue, lead to decline in sustained attention in MS patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 19, 4, 490-497
11. Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R. et al. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1992, 86, 124-128
12. Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M. et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage*, 2006, 30, 3, 891-898
13. Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J.G. et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *European Neurology*, 1997, 36, 5, 268-272
14. Patejdi, R., Penner, I., Noack, T. et al. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15, 3, 210-220
15. Rovaris, M., Iannucci, G., Falautano, M. et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 2002, 195, 103-109
16. Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F. et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1992, 55, 10, 967-972
17. Steenwijk, M., Geurts, G., Daams, M. et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*, 2016, 139, 115-126

НЕВРОРАДИОЛОГИЧНИ ПРЕДИКТОРИ ЗА СЪДОВО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ СЛЕД ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ CEREBRAL ATROPHY IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS RELATION TO COGNITIVE PERFORMANCE

Н. Петрова, Ш. Мехрабиан, Маргарита Райчева, Лъчезар Трайков

Отделение по функционална диагностика на нервната система, „УМБАЛ-Русе“ АД, Русе, Отделение по функционална диагностика на нервната система ул. „Независимост“ 2, Русе 7002
Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София
e-mail: npetrova27@gmail.com

N. Petrova¹, S. Mehrabian², M. Raycheva², L. Traykov²

Affiliations:
Ward for functional diagnostic of nervous system, UMHAT Ruse, Bulgaria
Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovskia", Medical University - Sofia
Address for correspondence: Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovskia"
1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
e-mail: npetrova27@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛИ: Това проучване има за цел да определи предиктивната стойност на невроизобразяващи рискови фактори за развитие на дългосрочен когнитивен дефицит при пациенти след исхемичен мозъчен инсулт.

МЕТОДИ: Селектирани са 85 хоспитализирани пациенти с първи остър исхемичен инсулт (средна възраст 65.6 ± 5.6) без предшестващи когнитивни оплаквания. Пациентите са проследени лонгитудинално на петия ден, първия, шестия и дванадесетия месец с подробна невропсихологична батерия. На изходната визита са проучени и редица демографски, клинични, невроизобразяващи и лабораторни променливи.

РЕЗУЛТАТИ: При всички пациенти е проведена нативна компютърна томография на глава в първите 24 часа от хоспитализацията. Изследвани и оценявани са изменения в базалните ганглии, бялото мозъчно вещество и наличие на хипокампадна атрофия. От проследените неврорадиологични маркери хипокампадна атрофия, оценена с визуална скала, се оказва най-убедителният предиктор за когнитивно увреждане, включително и деменция, даже и при инсултни пациенти. Лезиите в базалните ганглии също имат значимо влияние специално за ексекутивните дисфункции и вниманието.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Когнитивните нарушения са чести последствия след инсулт. Разпознаването на неврорадиологичните и други рискови маркери в ранните фази след инсулта може да служи за по-ефективна превенция на отсрочените когнитивни нарушения и деменция при пациенти с инсулт.

Ключови думи: деменция след инсулт, исхемичен инсулт, съдово когнитивно нарушение, неврорадиологични предиктори, хипокампадна атрофия, базални ганглии.

ABSTRACT

AIM: The objectives of this study are to evaluate the delayed changes in cognition in poststroke patients and their relationship to the neuroimaging markers measured during the acute poststroke phase.

METHODS: Eighty-five first-ever stroke inpatients (average age 65.6 ± 5.6) without previous cognitive complaints were prospectively assessed with a comprehensive neuropsychological battery at the fifth day and at the first, sixth and twelfth month. A wide range of demographic, clinical, radiological, and laboratory variables were examined.

RESULTS: A noncontrast CT brain scan examination was undertaken for all patients. Changes in the basal ganglia lesions, deep white matter and hippocampal atrophy were tested and examined. The results clearly showed hippocampal atrophy as a very stable predictor of cognitive impairment in almost all measures. Basal ganglia lesions were important for executive dysfunction and attention.

CONCLUSION: Cognitive impairments are common after stroke. Identifying the neuropsychological and neuroimaging markers for delayed cognitive and functional decline may set the stage for a better post-stroke management, leading to important therapeutic implications.

Key words: basal ganglia, hippocampal atrophy, ischemic stroke, neuroimaging markers, post-stroke dementia, vascular cognitive impairment

ВЪВЕДЕНИЕ

Патофизиологията на съдовата след-инсултна деменция е многофакторна и рисковите фактори са все още недостатъчно изяснени. Развитието на невроизобразителните техники и навлизането на нови прецизни методи в ежедневната клинична практика помагат да се разкрият механизмите, чрез които съвкупността от съдовите фактори и мозъчните лезии водят до прояви на съдова деменция.

Рутинната компютърна томография [КТ] е в състояние да предостави важни данни, свързани със съдовите когнитивни нарушения. Въпреки бързото развитие на магнитно-резонансните (МР) техники, КТ остава основна модалност при изследването на пациенти със съдова деменция (СД) поради широкото разпространение, достъпност и интерпретация. Измененията в бялото мозъчно вещество (БМВ) и хипокампалната атрофия (ХА) се увеличават прогресивно с годините и са честа находка при възрастни лица. Те могат да бъдат свързани с дискретни когнитивни нарушения, депресивни симптоми и двигателен дефицит. Пациентите с деменция имат повече лезии в БМВ в сравнение със здрави възрастни, а при тези със съдова деменция измененията в БМВ са по-изразени, отколкото при другите типове деменция.

Пациентите, прекарвали мозъчен инсулт, освен остатъчния функционален дефицит, имат повишен риск за рецидивиращи инсулти, когнитивни и поведенчески нарушения, епилептични пристъпи и непровокирани падания, които засягат качеството на живот и социалното функциониране [1]. Нужно е да се определят евентуалните ранни маркери и рискови фактори за поява на когнитивен упадък след мозъчно-съдов инцидент с цел провеждане на по-ефективни интервенции за вторичната профилактика.

Целта на нашето изследване е да изясним предиктивната стойност на невроизобразяващи рискови фактори за развитие на дългосрочен когнитивен дефицит при пациенти след исхемичен мозъчен инсулт.

Материал и методи

Проучването е провеждано в Отделението по съдова неврология на „УМ-БАЛ-Русе“ АД. В него участват и 25 клинично здрави лица, които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не са прекарвали мозъчно-съдов инцидент, не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва нарушение на когнитивните им функции.

Таблица 1. Характеристики на включените групи болни и здрави контроли

Изходно Изследване	Здрави контроли N=25	Пациенти след остър исхемичен инсулт N=85
Възраст	64.1 (5.3)	65.6 (5.6)
Образование	11.7 (2.2)	11.3 (2.2)
Пол (мъже/жени)	(6/19)	(67/18) ***
MMSE	27.9 (1.4)	26.6 (2.3) ***
Хомосцистеин	-	20.2 (8.7)
Захарен диабет	4%	28% *
Артериална хипертония	76%	86%
NIHSS	0	4.6 (0.9)

Данните са средно аритметични ($\pm$ SD); проведен е (t-test) за сравнение на данните между група пациенти и здравите контроли; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$. незначими резултати са отчетени с $p > 0.5$. MMSE - Mini Mental State Examination; NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale

Клиничната характеристика на болните и здравите контроли са показани на таблица 1. Не се установяват значими разлики във възрастта или образованието на пациентите в сравнение със здравите контроли.

Включени са 85 последователно хоспитализирани пациенти, отговарящи на включващите критерии и нито един от изключващите критерии, с диагноза първи остър исхемичен мозъчен инсулт, на възраст между 50-80 години, в рамките на 3 дни от дебюта на заболяването. При постъпването е проведена КТ на глава при всички пациенти. Наличието на придружител, с когото да се проведе интервю, е включващ критерий.

Изключващи критерии:

1) мозъчен кръвоизлив (интрацеребрален или субарахноиден); 2) анамнеза за предшестващи мозъчно-съдови инциденти; 3) пациенти с оценка на NIHSS скалата > 6; 4) персистиращо нарушение в съзнанието; 5) персистираща афазия; 6) анамнеза за когнитивни нарушения преди острия инсулт; 7) мозъчна исхемия, дължаща се на кардиореспираторен арест; 8) други неврологични и системни заболявания, засягащи ЦНС; 9) тежки сетивни нарушения (слепота или глухота); 10) малигнени или други тежки хронични заболявания; 11) анамнеза за психиатрични заболявания.

Първото изследване на подбраните пациенти е направено на петия ден от хоспитализацията, като са снети демографски и клинични данни относно рисковите фактори и придружаващите заболявания (артериална хипертония, захарен диабет, антихипертензивна и антидиабетна терапия, дислипидемия, тютюнопушене, предсърдно мъждене и миокарден инфаркт). Проведени са изследвания на физикален статус и неврологичен статус, ЕКГ и ехокардиография. Невропсихологични изследвания и оценки с NIHSS скала [2], скала за ежедневни дейности и депресия са проведени на 5-ия ден, на първия, шестия и 12-тия месец след инсулта.

Лабораторните изследвания са проведени на изходното изследване и включват хематология, С-реактивен протеин, серумно ниво на хомоцистеин, кръвна захар, бъбречна и чернодробна функция, липиден профил (общ холестерол, триглицериди, LDL-холестерол, HDL-холестерол).

Невроизобразяващи скали

При всички 85 включени пациенти е проведена нативна компютърна томография (КТ) на глава в първите 24 часа от постъпването в болницата. Изследвани и оценявани са налични изменения в бялото мозъчно вещество (БМВ) и хипокампална атрофия.

Съществуват множество зрителни скали за оценка на тежестта и разпределението на тези промени. Те осигуряват бърза и сигурна информация, освен това не изискват последваща сложна обработка на изображението и са приложими при сканиране с по-ниска резолюция [7, 11, 14]. В изследването е използвана скалата на Scheltens – Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging [18], но адаптирана за КТ. Wattjes и съавтори описват отлична съгласуваност на резултатите между КТ и МРТ на глава за тези скали [19]. Те посочват и че значима част от тези съответствия са потвърдени с хистопатологичен анализ. Също така привеждат доказателства, че резултатите от визуалните аналогови скали са сравними с комплексните цифрови измервания на промените в бялото мозъчно вещество и са свързани с клиничния изход. При прилаганата от нас скала се отчитат разделно перивентрикуларните лезии (ПВЛ) и промените в дълбокото БМВ (ДБМВ). Перивентрикуларните лезии са отчетени както следва: 0=липсва, 1= 5 mm и 2=>5 mm и <10 mm в 3 зони: фронтално („шапки“), окципитално („шапки“) и по протежение на страничния вентрикул, като максималната оценка е 6 точки. Лезиите в дълбокото БМВ са оценявани в различни анатомични региони: супратенториално (ДБМВ-С), инфратенториално (ДБМВ-И) и в базалните ганглии (БГ)

съгласно шестстепенна скала – от 0 до 6 точки: 0=липсва, 1=<3 mm в 5, 2=<3 mm в 6, 3=4 до 10 mm в 5, 4=4 до 10 mm в 6, 5=<11 mm в >1, и 6=конфлуиращи. Супратенториалното БМВ е разделено на фронтален, париетален, окципитален и темпорален дял и максималната оценка, която може да се получи е 24. Инфратенториалните оценявани зони са малък мозък, мезенцефалон, мост и продълговат мозък и тук максималната оценка също е 24. Базалните ганглии са разделени на: нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус, таламус и вътрешната капсула, като максималният сбор е 30 точки.

За оценка на хипокампа атрофия (ХА) също е приложена визуална скала на Scheltens – Visual rating of medial temporal lobe atrophy [12, 13] (табл. 2, фиг. 1). Тя отчита промените в ширината на хориоидалната бразда, в ширината на темпо-

ралния рог на страничния вентрикул и в дължината на хипокампа формация (хипокамп и парахипокампа гънка). Степента на хипокампа атрофия е оценявана от 0 до 4 точки.

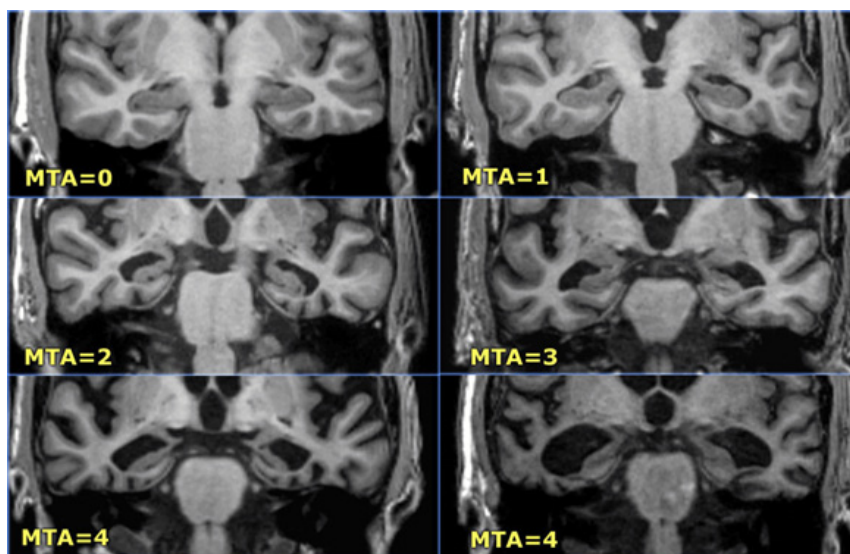
Когнитивни и невропсихиатрични изследвания

Подробна невропсихологична батерия, включваща тестове за леко неврокогнитивно нарушение и обхващаща основните когнитивни области, е прилагана 4 пъти при всички селектирани пациенти [16] - на изходното изследване, на първия, шестия и дванадесетия месец. Изследвани са следните когнитивни области: 1) Общо когнитивно функциониране, 2) Вербална епизодична памет, 3) Вниманието, 4) Екзекутивни функции, 5) Езикови функции, 6) Конструктивен праксис. Всички пациенти са оценени и с психиатричната ска-

Таблица 2. Визуална рейтингова скала за хипокампа атрофия

Оценка	Ширина на хориоид. бразда	Ширина на темпоралния рог	Дължина на хипокамп. форм.
0	Н	Н	Н
1	↑	Н	Н
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

↑ – увеличаване, ↓ – намаляване, Н – норма



Фиг. 1. Степени на хипокампа атрофия според визуалната скала на Scheltens

ла за оценка на депресия - Geriatric Depression Scale (GDS). Ежедневните дейности са оценени с функционална скала „Instrumental Activities of Daily Living“ (IADL) чрез интервю с придружителя на пациента.

Статистически анализи

Данните са отразени като средно аритметични ($\pm$ SD). Статистическите анализи са осъществени чрез „statistical package STATISTICA“ (version 8). Разликите между групите в качествените променливи

са оценявани с помощта на chi-square test. ANOVA или t-tests са проведени за анализ на количествените променливи. За всички тестове стойности на $p < 0.05$ са предвидени като статистически значими.

РЕЗУЛТАТИ

Тежестта на хипокампа атрофия при нашите пациенти, оценена чрез 5-степенната скала на Scheltens, статистически значимо е свързана с по-ниските резултати на 12-ия месец в следните когнитивни области: общо когнитивно функциониране – MMSE ($b = -0.27$, $p < 0.01$), внимание и екзекутивни функции: (TMT-B) ($b = 0.26$,

$p < 0.01$) и IST ($b = -0.4$, $p < 0.001$), памет-субтест от MMSE ($b = -0.31$, $p < 0.01$) и тест 10 думи-непосредствено припомняне ($b = -0.27$, $p < 0.01$), отсрочено припомняне ($b = -0.40$, $p < 0.001$) и разпознаване ($b = -0.33$, $p < 0.01$) (табл. 3, табл. 4).

Лезиите в базалните ганглии (БГ) разделени на: нуклеус каудатус, путамен, глобус палидус, таламус и вътрешната капсула; измерени чрез скалата на Scheltens, показват значимо въздействие върху езиковото представяне (субтест от MMSE) ($b = -0.30$, $p < 0.01$) и вниманието/екзекутивните функции (TMT-B) ($b = -0.33$, $p < 0.01$).

Останалите невроизобразителни

Таблица 3. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху общото когнитивно функциониране (MMSE) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: MMSE (12-ти месец) $R=0.499$ $R^2=0.249$ ажустиран $R^2=0.181$ $F(6,66)=3.657$ $p<0.03$					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(66)	p
Хомоцистеин	-0.146	0.108	-0.048	0.036	-1.349	0.181
АХ	-0.059	0.108	-0.489	0.895	-0.546	0.586
ПВЛ	0.016	0.134	0.036	0.298	0.121	0.904
ДБМВ-СЛ	-0.145	0.126	-0.110	0.096	-1.155	0.252
Хипокамп	-0.278	0.117	-0.944	0.399	-2.366	0.021
БГ	-0.226	0.124	-0.134	0.073	-1.832	0.071

MMSE – скринингова скала за когнитивен капацитет, отчетен резултат на 12-ти месец

Таблица 4. Резултати от проведения регресионен анализ за влиянието на рисковите фактори върху екзекутивните функции (IST) на 12-ти месец

Пациенти N=73	Регресионен анализ на зависима променлива: IST (12-ти месец) $R=0.563$ $R^2=0.317$ ажустиран $R^2=0.207$ $F(10,62)=2.878$ $p<0.005$					
	Beta	Std.Err of Beta	B	Std.Err. of B	t(62)	p
Хомоцистеин	-0.156	0.110	-0.105	0.074	-1.414	0.162
АХ	-0.002	0.109	-0.036	1.818	-0.020	0.984
Холестерол	-0.092	0.118	1.151	1.481	0.777	0.439
ЗД	0.069	0.137	-0.017	0.033	-0.509	0.612
ВМІ	-0.026	0.119	-0.029	0.131	-0.222	0.824
Тютюнопушене	0.219	0.117	2.875	1.534	1.873	0.065
ПВЛ	-0.136	0.135	-0.610	0.605	-1.008	0.317
ДБМВ-СЛ	0.128	0.132	0.198	0.205	0.967	0.337
Хипокамп	-0.404	0.122	-2.784	0.839	-3.317	0.002
БГ	-0.177	0.123	-0.213	0.149	-1.430	0.158

IST (Isaac's Set Test) – тест за категориална вербална флуидност на 12-ти месец

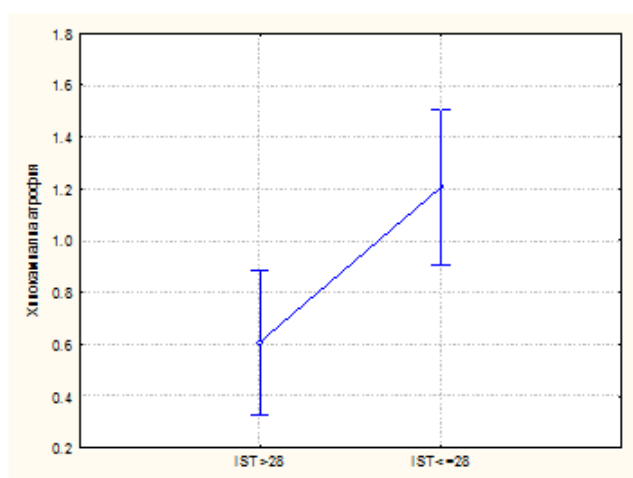
лезии не влияят върху когнитивното функциониране при едногодишното проследяване. КТ изследването, проведено още в началото на съдовия инцидент, разкрива „тихи“, подкорово разположени промени, които очевидно влияят върху по-нататъшното когнитивно функциониране.

Във вторичните анализи са проследени две подгрупи пациенти, класифицирани чрез изходните им стойности от когнитивния скринингов Isaac's Set Test (IST). Разделителна стойност е резултат от 28 точки, съответстваща на образователното равнище на субектите, като са сравнени постиженията в невропсихологичните, неврологични, функционални и невропсихиатрични тестове и скали при двете подгрупи пациенти. Пациентите с IST резултат ($IST > 28$), което е в рамките на нормалните граници за средно и висше образование (когнитивно съхранени), са 46 (54,1%); а тези, които са изложени на риск от когнитивен упадък ($IST \leq 28$), са 39 пациенти (45,9%).

При пациентите „в риск“ невроизобразяването показва значително по-изразена хипокампадна атрофия ($F(1,83) = 8.32, p = 0.005$) и повече лезии в базалните ганглии ($F(1,82) = 5.78, p = 0.01$) в сравнение с когнитивно съхранените пациенти ($IST > 28$) (фиг. 2, фиг. 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Невроизобразителните характеристики

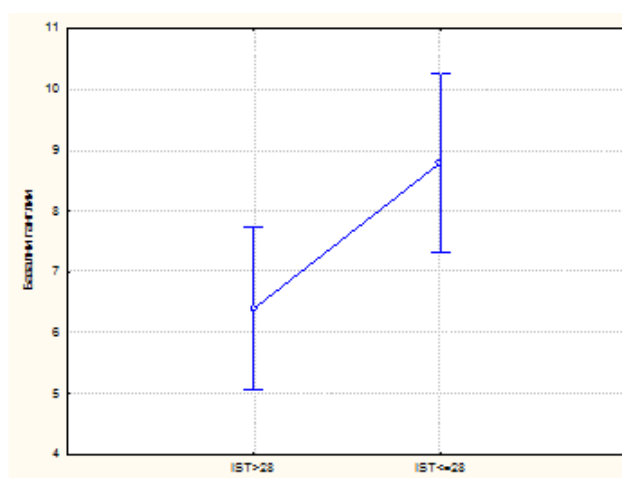


Фигура 2. Сравняване степента на хипокампадна атрофия, оценена с визуална скала на Scheltens при двете групи пациенти

тики се включват в различните диагностични критерии за съдова деменция, като те гарантират по-голяма достоверност и сравнимост при диагностицирането. Част от тези находки могат да се използват като индикатор за прогресия на когнитивния спад.

Резултатите от нашето проучване показват, че хипокампадна атрофия, оценена с визуалната скала, е най-значимият маркер за развитие на деменция след една година при пациенти с прекаран исхемичен мозъчен инсулт. Lopes и съавтори в свое скорошно проучване показват, че в група пациенти след прекаран инсулт когнитивните нарушения при тези с лакунарни лезии в путамена корелират с нарушенията в паметта, докато промените на бялото вещество и хипокампадна атрофия корелират с обща когнитивна дисфункция [8]. Според авторите след инсулт настъпват различни невробиологични и структурни промени в подкоровите сиви мозъчни структури, водещи до дементни прояви по типа „болест на малките съдове“ и болест на Алцхаймер (БА). Логично би било да приемем, че констатираното от нас редуциране на обема на сивото вещество е свързано с разликите в когнитивния статус, които се отчитат при изпълнение на невропсихологичните тестове.

Rasquin и съавтори проследяват влиянието на изходните невроизобразителни



Фигура 3. Сравняване броя на лезиите в базалните ганглии, оценени с визуална скала на Scheltens при двете групи пациенти

промени върху когнитивните функции до една година след исхемичен инсулт. Според тях лезиите в бялото мозъчно вещество и териториалните инфаркти играят важна роля за съдовите когнитивни нарушения, настъпващи от 6 месеца до една година след инцидента [9].

Установените от нас данни показват, че пациентите с по-дискретни когнитивни дефицити имат по-малко структурни увреждания. При анализирането на резултатите може да се предположи, че съществуващото увреждане на мозъка (лезии в базалните ганглии като възможна проява на „тихи“ инфаркти и хипокампадна атрофия) става значимо по-късно, с нарастване на времето след съдовия инцидент. При голяма част от пациенти с инсулт и в Rotterdam Scan Study наличните лезии или „тихи“ инфаркти прогресират във времето въпреки стандартното лечение и следователно може да се очаква когнитивен спад [17].

Stebbins и съавтори също изследват промените в сивото мозъчно вещество при пациенти с исхемичен инсулт. Те посочват, че в групата с когнитивни нарушения е значимо намален обемът на сивото вещество в таламуса. Тази редукция рефлектира върху редица когнитивни области: ориентация, внимание, работна памет, зрително-пространствени способности, език и декларативна памет. Широкият спектър на засегнатите познавателни сфери отразява мултимодалния характер на таламуса като превключващ център на множество пътища и невронни вериги [15]. При нашето проследяване също е установена такава зависимост. Следователно тези т. нар. „клинично тихи“ промени заслужават специално внимание, тъй като таламусът играе решаваща роля в много когнитивни функции и резултатите ни показват, че дори малки лезии в тази структура водят до значими когнитивни дефицити.

В друго проучване се посочва, че лезиите в таламуса и базалните ганглии са значим предиктор за корективен спад, а не промените в дълбокото бяло мозъчно вещество. Проучването SIVD program

project оценява връзките между невро-изобразителните промени и невропсихологичните тестове при лица с исхемична съдова деменция и болест на Алцхаймер. Получените резултати показват, че хипокампадна атрофия е предиктор за паметови нарушения, докато упадък в егзекутивните функции е резултат от корова и хипокампадна атрофия, съответно и лакуни. Промените в дълбокото бяло мозъчно вещество се свързват с нарушения във вербалната флуидност и са предиктор за общ когнитивен спад. Основните предиктори – измененията в коровото сиво вещество и хипокампа, се установяват и при двата типа патология [3].

Yin X и съавт. изследват структурните изменения в медиалния темпорален дял при пациенти с БА, с подкорова мозъчно-съдова болест (болест на Binswanger) и здрави контроли и оценяват взаимовръзката им с когнитивните нарушения. Установяват редукция в обема на амигдалата и структурни нарушения в енториналния и перириналния кортекс и съответно когнитивен упадък при двете групи пациенти в сравнение с контролите [20].

Gemmell и съавтори откриват, че отсрочени прояви на деменция след инсулт при възрастни пациенти са асоциирани с хипокампадна атрофия. В проучването е посочено, че атрофията на медиалния темпорален дял е предиктор за когнитивен спад след 3 месеца при пациенти без предхождащи когнитивни оплаквания. Въпреки че хипокампадна атрофия е чувствителен маркер за болестта на Алцхаймер, авторите изтъкват, че има все повече доказателства за връзката на тази атрофия с исхемичната съдова деменция. В действителност хипокампадна атрофия е наблюдавана и при други видове деменция, включително съдова деменция, като невроналната загуба е идентична. Не е ясно дали атрофията при съдова деменция е поради съпътстваща патология от Алцхаймеров тип, или друг тип патология има същия морфологичен резултат със загуба на неврони и последваща атрофия. Хипоталамусът е силно раним

при исхемия, която може да допринесе за развитието на хипокампаалната атрофия при съдова деменция. В подкрепа на тази хипотеза е доказано, че съдовите рискови фактори също са свързани с атрофия на медиалния темпорален дял. Въпреки че атрофията не е сред отличителните черти на деменцията при мозъчно-съдови заболявания и не е описана в радиологичните критерии NINDS-AIREN [10], тя изглежда е един важен аспект.

Констатираната при нашите пациенти хипокампаална атрофия е наблюдавана в редица проучвания за оценка на когнитивните функции при пациенти с исхемични субкортикални съдови заболявания и инсулт, като се предполага че тя е дори по-силен предиктор за последващ когнитивен спад от базовите съдови фактори за мозъчно-съдова болест. Нашите резултати показват, че съпътстващите морфологични промени, оценени на изходното изследване: брой лезии в базалните ганглии и тежестта на хипокампаалната атрофия могат да се свържат с отсрочения когнитивен дефицит след преживян исхемичен инсулт и съответно да служат като значим предиктор за развитие на деменция. Не е установен точният механизъм, водещ до функционални нарушения при късната слединсултна деменция. При болестта на Алцхаймер е известно, че се касае за хипокампаална дегенерация, особено на СА1 невроните, като същото може да се приеме и за слединсултната деменция, защото тези неврони са изключително уязвими от исхемия и хипоперфузия, а много експериментални изследвания показват, че има значителна загуба на СА1 след исхемичен инсулт. Следователно по-изразената невродегенерация при развитите деменция инсултни пациенти може да е причина за по-тежкото когнитивно нарушение в сравнение с тези със съхранена когниция.

Gemmell и съавтори показват, че намаленият невронен обем или „невронна атрофия“ е свързан с когнитивно увреждане при отсрочена слединсултна деменция и при други свързани с възрастта деменции, т. е. невроналната атрофия се

явява селективен признак за настъпване на деменция при преживелите инсулт. Значително намалените хипокампаални СА1 и СА2 невронни обеми се асоциират със затруднения при заучаването и запаметяването. Това може да бъде основа за терапевтични стратегии, целящи поддържане или възстановяване на функционалната морфология за предотвратяване на последващ когнитивен спад след инсулт [5]. При пациентите с по-тежка хипокампаална атрофия (оценявана с използваната от нас скала на Scheltens) има зависимост с по-лошото им общо когнитивно функциониране и екзекутивните функции. Голяма част от пациентите с деменция имат комбинация от дегенеративна и съдова мозъчна патология. Предполага се, че наличната хипокампаална атрофия може да се дължи на придружаваща патология от Алцхаймеров тип или да е вторичен резултат от съдова патология и исхемия. Въпреки това при наличие на невроизобразяващи критерии за смесена патология, хипокампаалната атрофия може да се окаже по-добър предиктор или по-добре да корелира с дементните прояви, в сравнение с предизвиканите промени от малките съдове.

Hénon Н. и съавтори установяват, че пациентите с хипокампаална атрофия, които са прекарали инсулт, имат по-висока честота на развитие на деменция в сравнение с тези без хипокампаална атрофия. Те посочват, че промените в бялото мозъчно вещество, съчетани с мозъчна атрофия и лакуарни инфаркти, също играят роля в патогенезата на слединсултната деменция [6]. Firbank и съавтори откриват, че хипокампаалната атрофия в сравнение с лезиите в бялото вещество има по-голяма предиктивна стойност за когнитивния спад при пациенти, прекарали инсулт, което предполага по-голяма роля на Алцхаймеров тип промени, в сравнение със съдовата патология при отсрочените когнитивни нарушения след инсулта [4].

Следователно откриването на съдови лезии и оценката на тежестта на наличната хипокампаална атрофия без манифестна

изява могат да се използват като част от алгоритъма за ранна диагностика на съдово когнитивно нарушение.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Ben Assayag, E., Korczyn, A. D., Giladi N, et al. Predictors for poststroke outcomes: the Tel Aviv Brain Acute Stroke Cohort (TABASCO) study protocol. *Int J Stroke*. 2012;7(4):341-7.
2. Brott, T., Adams, H. P, Jr, Olinger, C. P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989, 20, 864-870.
3. Chui, H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin*. 2007 August ; 25(3): 717-vi.
4. Firbank, M. J., Burton, E. J., Barber, R, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging* 2007, 28, 1664-9.
5. Gemmell, E., Bosomworth, H., Allan, L., Hall, R., Khundakar, A., et al. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging-related dementias. *Stroke*, 2012; 43: 808-814.
6. Henon, H., Pasquier, F., Leys, D. Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22, 61-70.
7. Kapeller, P., Barber, R., Vermeulen, R. J., Adèr, H., Scheltens, P., Freidl, W., Almkvist, O., Moretti, M., del Ser T, Vaghfeldt, P., Enzinger, C., Barkhof, F., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Schmidt, R., Fazekas, F. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: Scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003; 34: 441-445
8. Lopes MA, Firbank MJ, Widdrington M, et al. Post-stroke dementia: The contribution of thalamus and basal ganglia changes. *International Psychogeriatrics* 2012, 24, 568-576.
9. Rasquin, S., Verhey, F., van Oostenbrugge, R., Lousberg, R., Lodder, J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*, 2004, 75, 1562-1567.
10. Roman, G. C., Tatemichi, T. K, Erkinjuntti, T., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology*, 1993, 43, 250-60.
11. Scheltens, P., Barkhof, F., Leys, D. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993, 114, 7-12.
12. Scheltens, P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in 'probable' Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1992, 55, 967-972.
13. Scheltens, P., Launer, L.J., Barkhof, F., Weinstein HC, van Gool, W. A. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995 Sep. 242 (9), 557-60.
14. Schmidt, R., Fazekas, F., Kleinert, G., Freidl, W., Niederkorn, K., Lechner, H et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol*. 1992, 49, 825-827.
15. Stebbins, G., Nyenhuis, D., Wang, C., Cox, J., Gorelick, P., et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*. 2008; 39, 785-793.
16. Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press, 2006.
17. Vermeer, S. E., Den Heijer, T., Koudstaal, P. J., et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2003; 34, 392-396.
18. Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Scheltens, P. et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 2001, 32, 1318-1322.
19. Wattjes, M. P., Henneman, W. J., van der Flier WM, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology*, 2009, 253, 174-183.
20. Yin, X., Liu, C., Gui, L., Zhao, L., Zhang, J., Wei L, Xie, B., Zhou, D., Li, C., Wang, J. Comparison of medial temporal measures between Binswanger's disease and Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014 Jan 23; 9(1):e86423. eCollection, 2014, 1-6.

НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ ПРИ ГРУПА БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN BULGARIAN PATIENTS WITH LEWY BODY DEMENTIA

**С. Скелина, Ш. Мехрабиан, М.
Петрова, М. Райчева, Л. Трайков**

**S. Skelina, S. Mehrabian, M. Petrova, M
Raycheva, L. Traykov**

*Клиника по Неврология, УМБАЛ
„Александровска“, МУ- София
Адрес за кореспонденция:
Клиника по Неврология, УМБАЛ
„Александровска“
Ул. „Георги Софийски“ 1, София 1431
e-mail: sylvia.skelina@yahoo.com*

*Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovskia",
Medical University -Sofia
Address for correspondence: Clinic of Neurolo-
gy, UMHAT "Alexandrovskia"
1, Georgi Sofiiski, str, 1431 Sofia
e-mail: sylvia.skelina@yahoo.com*

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: Деменцията с телца на Леви (ДТЛ) е втората по честота деменция от дегенеративен тип след болестта на Алцхаймер. За клиничната практика е важно разграничаването на ДТЛ от други заболявания, протичащи с деменция поради наличието на реакции на невролептична свръхчувствителност, свързани с увеличена заболеваемост и смъртност при тези пациенти. От друга страна, лечението с антихолинестеразни медикаменти значително подобрява когнитивните и невропсихиатричните симптоми, което прави ДТЛ едно от „най-благогатните“ за медикаментозно повлияване невродегенеративни заболявания.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ: Да се установи спецификата на когнитивните нарушения при група български пациенти с ДТЛ.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Невропсихологична оценка на общ когнитивен статус, внимание и екзекутивни функции, памет, езикови и зрително-пространствени способности беше проведена при 19 пациенти с ДТЛ. Като гранична стойност за включване в проучването беше определен MMSE > 19. Чрез статистически методи резултатите им бяха сравнени с тези на 20 съпоставими по образование контроли.

РЕЗУЛТАТИ: Общият когнитивен статус при пациентите с ДТЛ беше в диапазона на лек дементен синдром. Невропсихологичният профил при ДТЛ се характеризира предимно със засягане на вниманието и екзекутивните функции, конструктивните и зрително-пространствени способности. Установеният паметов дефицит в ранните стадии и в случаите с клиника на чиста форма е вторичен на екзекутивните нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Профилът на когнитивни нарушения при ДТЛ е специфичен и по литературни данни се различава от този при болест на Алцхаймер (БА). Използването на тестове за оценка за вниманието, екзекутивни функции и зрително-пространствените нарушения е важно за разграничаване на ДТЛ от БА.

SUMMARY

Introduction: Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most common neurodegenerative dementia. It is of clinical and therapeutic importance to differentiate DLB from other dementias, due to reactions of neuroleptic sensitivity leading to greater morbidity and mortality among these patients. On the other hand the use of cholinesterase inhibitors improves significantly the neuropsychiatric and cognitive symptoms of the disease.

MATERIAL AND METHODS: Neuropsychological tests of global cognitive function, as well as tests of specific cognitive domains such as attention, executive functions, episodic and working memory, language and visuospatial functions were applied to 19 patients with probable DLB and MMSE score greater than 19. The results of the DLB patients were compared through statistical analysis to those of 20 education matched controls.

RESULTS: The neuropsychological profile of DLB patients with mild dementia is characterized mainly by executive dysfunction, deficits in attention and visuospatial abilities. Memory impairment, most likely in the early stages and probably with the pure form of the disease, is secondary to executive dysfunction.

CONCLUSION: There is specific profile of cognitive impairment in DLB. Neuropsychological tests of attention, executive functions and visuospatial abilities can be useful in differentiating between the two most common dementias - DLB and Alzheimer's disease.

Key words: dementia with Lewy bodies, profile of cognitive impairment;

Ключови думи: когнитивни нарушения, деменция с телца на Леви, профил;

ВЪВЕДЕНИЕ

Според някои проучвания деменцията с телца на Леви (ДТЛ) е втората по честота деменция от дегенеративен тип след болестта на Алцхаймер (БА) [25]. ДТЛ е невродегенеративно заболяване, което се изявява клинично с деменция, флукутации във вниманието, халюцинации и паркинсонизъм в различни съчетания. За клиничната практика е важно разграничаването на ДТЛ от други заболявания, протичащи с дементен синдром поради наличието на реакции на невролептична свръхчувствителност, свързани с увеличена заболяемост и смъртност при тези пациенти. От друга страна, лечението с антихолинестеразни медикаменти значително подобрява когнитивните и невропсихиатричните симптоми, което я прави едно от „най-благогатните“ за медикаментозно повлияване сред невродегенеративните заболявания [15]. Поради липсата на установени до момента биомаркери за заболяването настоящите диагностични критерии са чисто клинични. Критериите за „вероятна ДТЛ“ се характеризират с висока специфичност – над 80%, но ниска чувствителност, като идентифицират само около 50% от случаите [13]. Няколко са основните причини за това – трудностите при дефинирането и оценяването на един от основните симптоми – „флукуациите“, насложената при определен процент от случаите Алцхаймеров тип патология с изместване на типичната картина на ДТЛ към тази при БА, както и липсата на паркинсонизъм при част от случаите [14, 15]. От друга страна когнитивните нарушения, и по-точно деменцията, е задължителен и често най-ранен симптом при ДТЛ. Съществува значително припокриване в клинично и патоанатомично отношение между ДТЛ и БА, което заедно с голямата ѝ популационна честота я прави основна диференциална диагноза. Предвид липсата на конкретни биомаркери и честите погрешни диагнози сред заболяванията, протичащи с деменция, считаме, че установяването на специфичен профил на дементния синдром при ДТЛ, както и евентуалните различия по литературни данни с

БА би допринесло за по-ранна диагноза и ограничаване на ятрогенитета от невролептична медикация при дементни пациенти с психотична симптоматика.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В рамките на проспективно проучване върху когнитивните нарушения при ДТЛ беше сравнен когнитивният статус на 19 пациенти с вероятна ДТЛ с този на 20 съпоставими по образование здрави контроли. Изследването се проведе в клиниката по Нервни болести на УМБАЛ „Александровска“. Диагнозата ДТЛ беше поставена въз основа на анамнеза, соматичен и неврологичен статус, лабораторни изследвания и компютърна томография (КТ) и/или магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък, в съответствие с установените клинични диагностични критерии [16]. За по-голяма достоверност на резултатите бяха включени само пациенти с вероятна диагноза, което към момента е прилаганият „златен стандарт“. Във връзка с целите на проучването за установяване на специфични за ДТЛ нарушения, а не такива свързани с картината на тежка деменция, в изследването бяха включени само пациенти с лек дементен синдром, MMSE > 19. Батерията за изследване на когнитивните нарушения включваше тестове за оценка на общ когнитивен статус – Mini Mental State Examination (MMSE), Mini Mental Parkinson Examination (MMPE), Dementia Rating Scale (DRS), за вербална епизодична памет – Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), за работна памет – цифров обхват в прав ред, за внимание и езекутивни функции – цифров обхват в обратен ред, тест за категориална и фонемна вербална флуентност, Trail Making Test (TMT), Stroop test, Modified Card Sorting test (MCST), за конструиране и зрительно-пространствени нарушения – подскалата за конструиране на DRS и тест за рисуване на часовник, за изследване на нарушения в назоваването – Boston Naming Test-15 (BNT).

За статистическа обработка на резултатите беше използван IBM SPSS statistics

21.0. Нееднаквото разпределение на данните при двете групи наложи използването на непараметричния тест на Ман-Уитни за проверка на хипотеза за различие между две независими извадки. За ниво на статистическа значимост, което отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0,05$.

В таблица 3 са представени средните стойности на резултатите от останалите невропсихологични тестове при пациентите с ДТЛ и контролите и степента на статистическа значимост при сравняването им.

Анализът на резултатите от тестовете MMSE, MMPE и DRS показва, че пациентите с ДТЛ са със значително снижение в

Таблица 1. Демографска характеристика на пациентите с ДТЛ и контролната група

	ДТЛ, n=19	Контроли, n=20
мъже/жени	9/10	8/12
възраст (години)	72,68±7,27	61,42 ±6,98
образование (години)	11,33±3,64	13,57 ±2,82
продължителност на заболяването	2,05±1,20	

ДТЛ- деменция с телца на Леви

РЕЗУЛТАТИ

Демографската характеристика на изследвания контингент е представена в таблица 1. Пациентите с ДТЛ бяха съпоставими по образование с контролната група

общия когнитивен статус в сравнение със здравите контроли. По отношение на паметта при пациентите с ДТЛ се установяват нарушения както в работната, така и в епизодичната памет. Тестът на Ман-Уитни

Таблица 2. Средни стойности и стандартно отклонение на постиженията на тестовете за обща когнитивна оценка при пациентите с ДТЛ и контролите (n= брой пациенти).

Невропсихологичен тест (макс. точки)	ДТЛ, n=19	Контроли, n=20	p-стойност
MMSE (30)	21,26±1,82	28,92±0,91	p=0,000
MMPE (32)	19,17 ±2,24	29,64±1,54	p=0,000
DRS общо (144)	104,38±9,87	140,35±1,98	p=0,000
DRS внимание (37)	32,52 ±3,73	35,92±0,47	p=0,000
DRS инициация (37)	22,21 ±4,99	36,21±0,89	p=0,000
DRS конструиране (6)	4,57 ±1,26	5,92±0,26	p=0,001
DRS концептуализация (39)	30,78±6,32	38,42±0,85	p=0,000
DRS памет (25)	16,52 ±3,42	23,85±0,86	p=0,000

ДТЛ- деменция с телца на Леви, MMSE- Mini Mental State Examination, MMPE- Mini Mental Parkinson Examination, DRS- Dementia Rating Scale

($p > 0,05$), докато средната им възраст беше статистически значимо по-голяма в сравнение с контролите ($p < 0,05$).

В таблица 2 са представени средните стойности на резултатите от тестовете за обща когнитивна оценка при ДТЛ и контролната група, както и статистическата значимост при сравняването им.

установи статистически значима разлика между двете групи както за свободното, така и за общото припомняне на теста FCSRT, при значително по-нисък индекс на чувствителност на подпомагане в групата с ДТЛ в сравнение с контролите. При анализа на данните за отдалечено свободно припомняне и отдалечено общо при-

Таблица 3. Средни стойности и стандартно отклонение на постиженията на останалите невропсихологични тестове при пациентите с ДТЛ и контролите (n= брой пациенти)

Невропсихологичен тест (макс. точки)	ДТЛ, n=19	Контроли, n=20	p-стойност
Цифров обхват прав ред	4,42±0,60	6,00±0,87	p=0,000
Цифров обхват обратен ред	2,73±0,65	4,78±1,05	p=0,000
Свободно припомняне FCSRT (48)	10,33±4,97	29,14±5,41	p=0,000
Общо припомняне FCSRT (48)	31,94±8,65	45,35±2,59	p=0,000
Отдалечено свободно припомняне FCSRT (16)	3,16 ±3,05	12,42±2,50	p=0,000
Отдалечено общо припомняне FCSRT (16)	10,70 ±3,72	15,85±0,53	p=0,000
Индекс чувствителност на подпомагане FCSRT	0,58 ±0,19	0,87±0,09	p=0,000
Разпознаване стимули FCSRT (16)	15,00±1,90	15,92±0,26	p=0,301
Вербална флуентност (животни)	9,88±2,72	22,21±3,70	p=0,000
Вербална флуентност (буква м)	3,94±3,11	14,78±3,92	p=0,000
Назоваване Boston naming test (15)	13,16±1,54	14,50±0,65	p=0,001
TMT - А (секунди)	n=15; 178,07±34,97	45,57±9,79	p= 0,000
TMT - Б (секунди)	n=1;	113,64±23,51	N/A
TMT Б-А (секунди)	n=1;	68,07±25,21	N/A
Струптест [интерференция]	n=14; 9,85±4,11	36,00±6,28	p= 0,000
MCST- категории (6)	n=13; 1,33±0,49	6,00±0,00	p=0,0019
Тест- часовник (10)	5,55±2,06	9,37±0,80	p=0,000

ДТЛ- деменция с телца на Леви, FCSRT- Free and Cued Selective Reminding Test, TMT- Trail Making Test, MCST - Modified Card Sorting test,

помняне на FCSRT отново бяха установени отклонения от нормата при групата с ДТЛ при относително съхранено разпознаване. Нарушение във вниманието при пациентите с ДТЛ се отчита при сравнение на резултатите на теста за цифров обхват в обратен ред между двете групи. Петнадесет от 19 пациенти с ДТЛ (73,9 %) се справиха с теста за оценка на зрительно проследяване и търсене, внимание и концептуализация TMT-A, като им беше необходимо значително повече време за изпълнение на задачата спрямо контролната група. Само един от общо 19 пациенти (5,26%) завърши теста TMT – Б, което говори за наличен „ефект на пода“ за този тест при пациенти с ДТЛ.

Изразени нарушения в екзекутивните функции при ДТЛ се отчитат и при анализа на резултатите от тестовете за категориална и фонемна вербална флуентност, Струптест и MCST. Четиринадесет от общо 19

(74%) пациенти с ДТЛ завършиха теста на Струп, демонстрирайки изразени нарушения в инхибиторния контрол. Тринадесет от 19 (68%) пациенти с ДТЛ се справиха с MCST, като постигнаха значително по-малък общ брой категории спрямо контролната група. При сравнението на броя назовани думи на теста BNT също се установява статистически значима разлика между двете групи. Нарушение в конструктивните способности и зрительно-пространствените функции при ДТЛ се отчита при сравняване на резултатите на субтеста конструиране на DRS и „теста часовник“ между двете групи. Налице е статистически значима разлика между групата с ДТЛ и контролите по отношение на общия резултат от скалата за оценка на деменция DRS, като тази разлика се дължи на значимо по-лошите резултати на пациентите с ДТЛ на всичките 5 подскаки – внимание, инициация, конструиране, концептуализация и памет.

ОБСЪЖДАНЕ

Чрез прилагането на батерия от невропсихологични тестове беше изследван профилът на когнитивните нарушения при група пациенти с ДТЛ. Според действащите диагностични критерии деменцията е задължителен и най-ранен симптом на заболяването. Това, заедно с целите на проучването за изследване на ранни нарушения, определи включването само на пациенти с лек дементен синдром – MMSE в интервала 19 до 23. Средният резултат на теста MMSE в групата беше 21,3 т. Пациентите с ДТЛ демонстрират статистически значимо по-ниски резултати в сравнение с контролите и на скрининг тестове с подобрена чувствителност към нарушения от челен тип като MMPE и DRS, което е очаквано имайки предвид данните за изразени нарушения във вниманието и езекутивните функции при това заболяване. Освен това, характерни за ранните стадии на ДТЛ са зрително-пространствените нарушения, докато засягането на паметта не е така тежко изразено както при БА.

В потвърждение на литературните данни настоящето проучване установява нарушение в тестовите за внимание и езекутивни функции, зрително-пространствените и конструктивните способности, вторичен паметов дефицит и лека аномия при пациентите с ДТЛ. Това е видно още при прилагането на скрининговата скала за оценка на деменция DRS, където понижението на общия скор е за сметка на статистически значими нарушения във всичките пет подскали. Най-големи отклонения на средните стойности при ДТЛ спрямо контролната група се установиха при подскалата инициация (с близо 40% по-ниски резултати), следвана от подскалите за памет (с 31% по-ниски резултати), конструиране (с 23% по-ниски резултати), концептуализация (с 20% по-ниски резултати) и внимание (с 10% по-ниски резултати). В случая пациентите с ДТЛ демонстрират най-изразен дефицит с подскалите за оценка на езекутивните функции, следвани от нарушение в паметта и констру-

ктивния праксис. Въпреки статистически значимата разлика между групите с ДТЛ и контролите, нарушенията в подскалата внимание са леко изразени. На пръв поглед това противоречи на очакванията за изразен дефицит във вниманието при тези пациенти. Конкретната подскала, обаче съдържа предимно по-прости тестове за оценка на вниманието, при които и по литературни данни не са докладвани изразени нарушения при ДТЛ. За сметка на това, в повечето случаи пациентите с ДТЛ демонстрират по-сериозен дефицит на по-сложни тестове за поддържано, селективно или разпределено внимание, които носят голям езекутивен и зрително-пространствен товар [4, 21, 22]. Такъв е случаят и при нашите пациенти, които демонстрират изразен дефицит на тестове за разпределено и селективно внимание – TMT- В и Струп тест, като при първия тест се установява изразен „ефект на пода“. В невропсихологичното изследване при ДТЛ е важно включването на подобни тестове, тъй като според някои автори именно засягането на процесите на внимание може да стои в основата на характерните флукуации в когницията, които са основен симптом на заболяването [24].

В съответствие с литературните данни, нашето проучване установява наличие на изразен дисекзекутивен синдром при ДТЛ, което се демонстрира от изразен дефицит при всички тестове за езекутивни функции- вербална флуентност, TMT-A и B, Струп тест, MCST [7, 24]. Нарушенията във вербалната флуентност са тежки, като по-засегната е фонемната в сравнение с категориалната флуентност. Този факт, заедно с дисоциацията на тежкия дефицит във вербалното генериране и леките нарушения в назоваването, говори по-скоро за нарушение в стратегиите за търсене като проява на дизекзекутивен синдром, отколкото за семантичен дефицит при изследваните пациенти с ДТЛ. Нарушение в зрителното проследяване и разпределеното внимание, както и в когнитивната флексибилност се установява при анализа на резултатите от теста TMT, като паци-

ентите с ДТЛ се справиха с TMT-A значително по-бавно от контролите. Само един от 19 пациенти с лек дементен синдром се справи с теста TMT-B. Всички останали не успяха да формират нужната за изпълнение на теста концепция или пък демонстрираха дефицит в превключването между цифри и букви. Пациентите с ДТЛ имат изразен дефицит в способността за концептуализация и осмисляне на задачите, като една част от пациентите постигна значително по-малък брой категории на теста MCST в сравнение с контролната група, а друга част въобще не разбра задачата. Към спектъра на нарушенията в ексекютивния контрол пациентите с ДТЛ показаха и намалена способност за подтискане на хабитуален отговор на Струп теста в сравнение с контролната група.

В допълнение трябва да се отбележи, че по литературни данни дисекзекютивният синдром при ДТЛ е по-тежък в сравнение с основната в диференциално диагностичен план БА [24]. Патоанатомичните и функционални основи на нарушението на вниманието и ексекютивните функции все още не са достатъчно изяснени, но е много вероятно участието на холинергичната система. Загуба на холинергични неврони и намаление на активността на холинацетилтрансферазата се установяват рано в хода на ДТЛ [23]. Установено е, че приложението на антихолинергични средства влошават вниманието и провокират халюцинации и обратното – антихолинестеразните медикаменти могат да подобряват когницията при ДТЛ и деменция при болест на Паркинсон (ПБ-Д) [12, 20]. Едно функционално изследване на активността на коровата ацетилхолинестераза подкрепя тезата за връзка между нарушенията във вниманието, работната памет и ексекютивните функции с дисфункция на холинергичната система при ПБ-Д. Като цяло активността на кортикалната ацетилхолинестераза корелира с резултатите на тестовите за оценка на внимание и ексекютивни функции, както и с резултатите на тестове за оценка на зрително-пространствените способности, но не и с тези за

вербална епизодична памет [3].

По отношение на паметта настоящето проучване доказва нарушение както в работната, така и в епизодичната памет. Тъй като от гледна точка на клиничната презентация и патоморфологичната находка, деменцията с телца на Леви би могла да се приеме като междинно заболяване между болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон, интерес представлява типът на паметовите нарушения – коров/подкоров. Знае се, че при голяма част от пациентите с ДТЛ освен отлагане на алфасинуклеин се наблюдава и съпътстващо кортикално отлагане на Алцхаймеров тип патология под формата на бета-амилоидни плаки, като по-голямото количество на последните води до модифициране на клиничната картина в посока БА [18]. Чистата форма на ДТЛ, от своя страна, има клинична изява, сходна по-скоро с деменцията при ПБ, отколкото с БА [8]. Наличният изразен дисекзекютивен синдром, заедно с изявата на зрителни халюцинации при всички изследвани пациенти, които са силен предиктор за ДТЛ и слаб за БА, определят по-скоро клинична картина на чиста форма на ДТЛ. В тази връзка нашата хипотеза беше за подкоров тип паметови нарушения. Това се потвърди от получените резултати на теста за вербална епизодична памет FCSRT. Групата с ДТЛ демонстрираха значително нарушение в непосредственото и отдалеченото свободно припомняне с относително добро семантично подпомагане и съхранено разпознаване, което говори за дефицит в стратегиите за извличане, а не същински паметов дефицит. По литературни данни дори при съпътстваща Алцхаймерова патология пациентите с ДТЛ демонстрират по-съхранено кодиране и съхранение на вербалната информация в сравнение с БА [11]. По отношение на подпомогнатото припомняне пък се знае, че при ДТЛ то е по-малко ефективно в сравнение с ПБ и ПСП, но по-съхранено в сравнение с БА [1].

Установените от нас нарушения в тестовите за зрително-пространствени спо-

способности и конструктивен праксис при ДТЛ корелират с данните от редица проучвания, които доказват подобни нарушения в ранните стадии на заболяването, отличаващи ги от БА [2, 5, 24]. Използваният от нас тест за нарисоване на часовник е комплексна задача, изискваща освен съхранени зрително-пространствени и конструктивни способности и съхранен ексекутивен и двигателен контрол. За намаляване ролята на ексекутивните нарушения резултатите от теста бяха оценени по метода на Съндерланд, който се счита, че има ниска чувствителност за тяхното разпознаване и евентуални патологични резултати биха се дължали по-скоро на нарушени зрително-пространствени функции [10]. За намаляване на влиянието на двигателния дефицит пациентите бяха оценени невропсихологично в състояние на най-добър двигателен потенциал. Това ни кара да предположим, че нарушенията в теста за прерисоване на часовник и подskalата конструиране на DRS се дължат вероятно на нарушени зрително-пространствени и конструкционни способности, което, от друга страна, корелира с литературните данни [5, 19]. Някои проучвания свързват тези дефицити с нарушено зрително възприятие, което способства и за изявата на зрителни халюцинации. Тази хипотеза има важно практическо приложение за разграничаване на ДТЛ от БА. От една страна, наличието на зрителни халюцинации са сред най-силните предиктори за развитието на ДТЛ, което значи, че невропсихологичната оценка на зрителното възприятие и конструкционните способности са от особена важност при разграничаването на ДТЛ от БА. От друга страна, незадоволителното представяне на тестовете за зрително-пространствени и конструкционни функции трябва да насочи вниманието към възможността за възникване на зрителни халюцинации [6]. Някои автори свързват зрително-пространствените нарушения при ДТЛ с дисфункция на окципиталните дялове [4]. ПЕТ изследване при последващо патоанатомична верификация демонстрира, че наличието на хипометаболи-

зъм в окципиталните отдели диференцира ДТЛ от БА с чувствителност от 90% и специфичност от 87% [17]. Наличието на халюцинации пък се асоциира с по-голяма концентрация на телца на Леви в задните темпорални отдели, което до известна степен определя сходен невропатологичен субстрат на халюцинациите и зрително-пространствените нарушения [9].

В обобщение, профилът на когнитивните нарушения при болни с лек дементен синдром при ДТЛ отразява едновременно засягане на корови и подкорови структури. Характеризира се с предимно засягане на вниманието и ексекутивните функции, конструктивните и зрително-пространствени способности. Наличният паметов дефицит в ранните стадии и в случаите с клиника на чиста форма е вторичен на ексекутивните нарушения. Използването на тестове за оценка на вниманието, ексекутивни функции и зрително-пространствените нарушения е важно за разграничаване на ДТЛ от БА.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2003; 74, 1215–1220.
2. Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrkouac, G. A., Ghobrial, M. W., & Elble, R. J. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001; 70(4), 483–488.
3. Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivancov, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*. 2006; 253(2), 242–247.
4. Calderon J, Perry R J, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Denning TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001; 70(2): 157–164.
5. Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., & Tovee, M. J. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004; 19(4): 371–377.
6. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Graff-Radford

NR, Lucas JA, Knopman DS, et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2006; 20(4), 623–636.

7. Galasko D, Salmon DP. The Alzheimer–Parkinson disease connection. In: Clark CM, Trojanowski JQ. *Neurodegenerative dementias*. New York: McGraw–Hill, 2000; 229–40.

8. Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Hansen LA, Masliah E, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004; 10(5):689–697.

9. Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*. 2002; 125(Pt 2):391–403.

10. Juby A, Tench S, Baker V The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ*. 2002; 15;167(8):859–64.

11. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology*. 2005; 64(12), 2069–2073.

12. Leroi, I., Collins, D., & Marsh, L. Non-dopaminergic treatment of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neurological Sciences*. 2006; 248(1–2), 104–114.

13. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK; Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467–86.

14. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 54: 1050–58.

15. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 19–28.

16. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and

management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.

17. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of Neurology*. 2001; 50(3): 358–365.

18. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479–86.

19. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*. 2004; 19(1): 60–67.

20. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain and Cognition*. 1995; 28(3): 240–258.

21. Robertson, I. H., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1996; 2(6), 525–534.

22. Shimomura, T., Mori, E., Yamashita, H., Imamura, T., Hirono, N., Hashimoto, M., et al. Cognitive loss in dementia with Lewy and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 1998; 55(12), 1547–1552.

23. Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Alford, M., Merdes, A., Masliah, E., Thal, L. J., et al.. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59(10), 946–951.

24. Tröster A. Neuropsychological Characteristics of Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease with Dementia: Differentiation, Early Detection, and Implications for "Mild Cognitive Impairment" and Biomarkers *Neuropsychol Rev*. 2008; 18:103–119.

25. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005; 34:561–566.

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

“Неврология и невропсихология” е периодично издание на Българското дружество по деменции. Списанието публикува обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и други материали от областта на неврологията и невропсихологията. Предимство имат материали в областта на дементологията и нарушенията в когнитивия и поведението. Приемат се само непубликувани материали, което авторите удостоверяват с декларация, че не са предложени за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да са в съответствие с етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Предлаганите за печат материали се приемат в хартиен и електронен вариант. Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр на лист със стандартен размер - A4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Електронният вариант трябва да бъде записан на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

ВИДОВИ МАТЕРИАЛИ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ:

Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.

Обзорните статии да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 литературни източника и да съдържат резюме на български и английски.

Оригиналните статии да бъдат до 8 страници, вкл. резюме, таблици, фигури и литература. Съдържат заглавна страница, резюме, увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и литература до 20 източника.

Кратки научни съобщения и клинични случаи се приемат до 5 страници и литература до 20 източника.

Други материали - информации за научни и научно-практически форуми, нови книги, вкл. рецензии на книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития, писма и мнения до редактора, дискуссионни актуални проблеми.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

“Neurology and Neuropsychology” is a journal of the Bulgarian Society of Dementia published 2 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and neuropsychology. The main field of interest is dementia and disorders of cognition and behavior. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published investigations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review. Papers must be written in Bulgarian with abstract in Bulgarian and English.

Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

TYPES OF MANUSCRIPTS.

Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.

Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Short communications and case reports up to 5 pages and up to 20 references.

Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

BOOK REVIEWS AND INFORMATION. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in the field of interest.

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way: The title page

ОФОРМЛЕНИЕ НА МАТЕРИАЛИТЕ:

Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места. Резюме е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред. Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница. Литературата трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подредят по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след - тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от литературата.

ДАННИТЕ В КНИГОПИСА се представят по следния начин: Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книжката, страница (от-до). *Пример:* Ardila, A., Bernal, B. What can be localized in the brain? Toward a „factor” theory on brain organization of cognition. International Journal of Neuroscience, 2007, 117, 7, 935-969. Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). *Пример:* Tulving, E. Concept of human memory. In: Memory: organization and locus of change. Squire, L.R., Weinberg, N.M., Lynch, G.L., McGaugh, J.L., eds. New-York: Oxford University Press, 1991, 3-32. Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоизда-

should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index. An abstract in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order. The tables should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title. The illustrations (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper. Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Color illustrations will be accepted if the author pays the extra costs. References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

THE REFERENCE SHOULD be presented as follows: Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus), (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. *Example:* Ardila, A., Bernal, B. What can be localized in the brain? Toward a "factor" theory on brain organization of cognition. International Journal of Neuroscience, 2007, 117, 7, 935-969. Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. *Example:* Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии. Москва, Издательство Московского университета, 1973, 374 pp. References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. *Example:* Tulving, E. Concept of human memory. In: Memory: organization and locus of change. Squire, L. R., Weinberg, N. M., Lynch, G. L., McGaugh, J. L., eds. New-York: Oxford University Press, 1991, 3-32. Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

PLEASE SEND THE MATERIALS to the following address: Editor-in-chief of "Neurology and Neuropsychology" Corresponding member Prof. Latchezar Traykov, MD, PhD, DSci, and Scientific Secretary Dr. Shima Mehrabian-Spassova, MD, PhD, DSci, University Hospital "Alexandrovs-

ване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии. Москва, Издательство Московского университета, 1973, 374.

МАТЕРИАЛИТЕ СЕ ИЗПРАЩАТ НА АДРЕС: Главен редактор на "Неврология и невропсихология" член-кор. проф. Лъчезар Трайков, дмн, и Научен секретар д-р Шима Мехрабиан-Спасова, дмн, УМБАЛ "Александровска", ул. "Св. Г. Софийски" № 1, София 1431, shima_meh@yahoo.com

ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА СПИСАНИЕ "НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОПСИХОЛОГИЯ". Редакционната колегия на списанието избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в съответните направления. Рецензирането на материалите и целият процес по публикуването са изчерпателни и обективни. Публикуват се научни изследвания, които са проведени при високи стандарти за контрол на качеството и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Участниците в научната разработка определят кои са авторите и в каква последователност към момента на подаване на материалите на рецензиране, за да се избегнат недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия, конфликт на интереси и представяне. Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са възникнали и могат да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат посочени. Примери за потенциал-

ка", 1 St.G. Sofiiski Str., Sofia 1431, Bulgaria, shima_meh@yahoo.com

ETHICAL PRINCIPLES OF "NEUROLOGY AND NEUROPSYCHOLOGY". Editorial Board of "Neurology and Neuropsychology" selects, through peer review, the highest quality science articles. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. See also Instructions for authors. Study Design and Ethics Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitutes scientific misconduct. Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings, which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest, which should be disclosed, include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interests could be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works. When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly

ни конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани апликации/регистрации, стипендии или друг вид финансиране. Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

ОСНОВНИ ГРЕШКИ ПРИ ПУБЛИКУВАНЕ. Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

РЕЦЕНЗИРАНЕ. Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на "Неврология и невропсихология", които да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на предоставения материал. Избраните рецензенти имат опит с оригинални научни трудове и процеса на публикуване. Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността с областта и съдържанието на списанието. В "Неврология и невропсихология" се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

РЕКЛАМИРАНЕ. Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал и процеса на редактиране. Изискванията на "Неврология и невропсихология" са всички реклами да идентифицират

retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

PEER REVIEWERS are experts chosen by editors of "Neurology and Neuropsychology" to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

EDITORIAL DECISIONS about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Editorial Board seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. "Neurology and Neuropsychology" requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a)

ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи, не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на "Неврология и невропсихология".

РЕАГИРАНЕ ПРИ ЕВЕНТУАЛНО НАРУШЕНИЕ. Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който разглежда обстоятелствата и се консултира с редакционната колегия по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам.-редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, че има възможност за извършване на даденото нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато не бъдат изяснени обстоятелствата по конкретния казус.

the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions. responses to possible misconduct.

ALL ALLEGATIONS OF MISCONDUCT will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct. When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

... преди да изчезне личността ...

MEXiA

MEMANTiNE
по лекарско предписание



За повече информация:
NOBEL PHARMA 1415 София,
Околовръстен път № 36, (+359 2) 962 62 80;
факс: (+359 2) 962 90 36, e-mail: info@nobelpharma.bg, www.nobelpharma.bg

